

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID
FACULTAD DE MEDICINA



TESIS DOCTORAL

Estado actual de la tuberculosis infantil en nuestro medio

MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTOR
PRESENTADA POR

Isabel Ferriz Vidal

DIRECTOR:

Enrique Casado de Frias

Madrid, 2015

Isabel Ferriz Vidal

TP
1983
2541



x-53-008891-0

ESTADO ACTUAL DE LA TUBERCULOSIS INFANTIL EN NUESTRO MEDIO

Departamento de Pediatría
Facultad de Medicina
Universidad Complutense de Madrid
1983



BIBLIOTECA

Colección Tesis Doctorales. Nº

254/83

© Isabel Ferriz Vidal

Edita e imprime la Editorial de la Universidad
Complutense de Madrid. Servicio de Reprografía

Noviciado, 3 Madrid-8

Madrid, 1983

Xerox 9200 XB 480

Depósito Legal: M-39684-1983

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID
FACULTAD DE MEDICINA
CATEDRA DE PEDIATRIA Y PUERICULTURA

ESTADO ACTUAL DE LA TUBERCULOSIS INFANTIL
EN NUESTRO MEDIO

Trabajo presentado como TESIS DOCTORAL, dirigida por
el Profesor ENRIQUE CASADO DE FRIAS, para optar al
grado de DOCTOR, por

ISABEL FERRIZ VIDAL

1982

- I -

A mis padres



- II -

HOSPITAL CLINICO
PLANTA 8.ª ALA SUR
(CIUDAD UNIVERSITARIA)
MADRID-3

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE
FACULTAD DE MEDICINA
DEPARTAMENTO DE PEDIATRIA
Y PUERICULTURA

Prof. Dr. E. Casado de Frias

DON ENRIQUE CASADO DE FRIAS, CATEDRATICO DE PEDIATRIA Y PUERICULTURA DE LA
FACULTAD DE MEDICINA DE LA UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID,

CERTIFICA:

Que el trabajo titulado "Estado actual de la Tuberculosis en nuestro
medio" presentado como Tesis Doctoral por Dña. Isabel Ferriz Vidal, ha sido
realizado en el Departamento de Pediatría que dirijo, bajo mi dirección y
la del Prof. Agregado del Departamento de Pediatría D. Angel Nogales Espert.

Y para que conste a petición de la interesada, se expide la presente
certificación en Madrid, a uno de junio de mil novecientos ochenta y dos.

- III -

Mi sincero agradecimiento:

A los profesores Casado de Frías y Nogales Es---
pert, profundos conocedores del tema que me han inducido a -
la realizacion de esta tesis, dándome todo tipo de facilida-
des, consejos oportunos, aportaciones científicas y revisio-
nes constantes que han permitido llevarla a cabo.

A mis compañeros, que de alguna forma han parti-
cipado en su elaboración.

A mi marido y a mi hijo, que han sabido soportar
con paciencia mi dedicación al trabajo.

INDICE

	<u>Pag.</u>
I.- INTRODUCCION	1
-Aspectos epidemiológicos.....	5
-Situación epidemiológica en nuestro país.....	18
-Diagnóstico de la tuberculosis.....	25
-La prueba tuberculínica.....	35
-Historia de la prueba tuberculínica y sus posi- bilidades.....	36
-Técnicas de administración de la prueba tuber- culínica.....	40
-Lectura de los test tuberculínicos.....	44
-Significación y uso del test tuberculínico....	48
Importancia de la profilaxis de la tuberculosis	55
II.- OBJETIVO DEL TRABAJO	70
III.- MATERIAL, METODOS Y RESULTADOS	73
-Estudio de la prueba tuberculínica en nuestro medio.....	74
-Prevalencia de la enfermedad e influencia de - la vacunación BCG.....	74
-Vacunación BCG en el recién nacido. Momento de aparición y frecuencia del viraje tuberculini- co.....	94
-Correlación entre respuesta "in vivo" a PPD y BCG, en niños vacunados y no vacunados con BCG al nacer.....	101

- v -

	<u>Pag.</u>
IV.- COMENTARIOS	122
-Estudio de la prueba tuberculínica en nuestro - medio.....	123
-Prevalencia de la enfermedad en la infancia e - influencia de la vacunación BCG.....	123
-Vacunación BCG en el recién nacido: momento de aparición y frecuencia de la alergia tuberculi- nica.....	131
-Correlación entre respuesta "in vivo" a PPD, y BCG en niños vacunados con BCG al nacer.....	135
V.- CONCLUSIONES	138
VI.- BIBLIOGRAFIA.....	143

- 1 -

I.- I N T R O D U C C I O N

- 2 -

LA INFECCION TUBERCULOSA EN NUESTROS DIAS

Pasaron ya cien años desde el día, 24 de marzo de 1.882, en el que el Profesor ROBERT KOCH comunicó en la Sociedad de Fisiología de Berlín el descubrimiento del bacilo que lleva su nombre. Aquel día, se abrieron toda clase de esperanzas para la medicina mundial, puesto que se establecían las bases científicas para acabar con uno de los azotes infecciosos más importantes de la historia. Sin embargo, al cumplirse el centenario de aquella comunicación la tuberculosis sigue resistiéndose a desaparecer. (165).

Cerca de treinta años hace ya, que la medicina -- dispone de fármacos y métodos eficaces para prevenir y curar dicha enfermedad. Proporcionalmente al arsenal terapéutico y preventivo, los resultados son pobres, se avanza muy despacio. La O.M.S., con motivo del centenario del descubrimiento del bacilo tuberculoso, lo acaba de denunciar una vez más. Este Organismo, que en su día fué capaz de erradicar prácticamente la viruela, observa con preocupación el incremento a nivel mundial de los pacientes tuberculosos. (166).

La lucha antituberculosa es complicada, el llamamiento realizado a todos los gobiernos por parte de la Unión Internacional contra la Tuberculosis es sumamente oportuno, -- pues sólo con mucha constancia y mucha paciencia se podrán --

comprender las causas profundas de la enfermedad y de su evolu
ción para no cometer errores y llegar, aplicando el plan -
adecuado a cada país, a erradicar la enfermedad. (166, 234).

El grupo de expertos en tuberculosis de la Orga-
nización Mundial de la Salud presenta tres propuestas de --
investigación (153):

- 1).- Es indispensable valorar la eficacia de la
BCG mediante estudios que se refieran excluu
sivamente a niños.
- 2).- Conviene determinar experimentalmente las -
razones observadas en la protección.
- 3).- Deben estudiarse las concentraciones de las
diferentes cepas de BCG, por ejemplo, medianu
te técnicas inmunológicas.

- 5 -

ASPECTOS EPIDEMIOLOGICOS

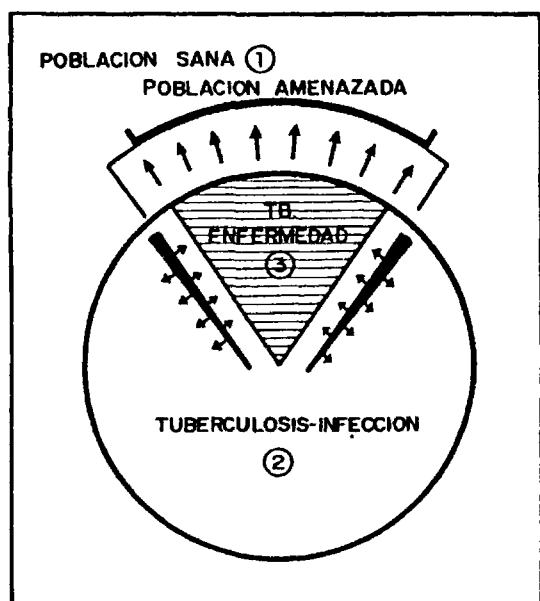
,

}"

En una comunidad, con independencia del nivel - de endemia, existen tres tipos de subpoblaciones que aparecen representados en la figura 1, tomada de GUERRA SANZ, (99):

- 1).- La población sana que no ha tenido todavía contacto inmunológico alguno con el *Mycobacterium Tuberculosis*.
- 2).- Los individuos que se han contagiado, pero que no padecen la enfermedad.
- 3).- Y por último, aquellos que después de contagiarse han acabado por enfermar.

El el grupo de población sana se encuentra un -- conjunto de individuos, que constituyen la llamada población amenazada, de la cual se nutrirán los grupos de tuberculo--- sis-enfermedad y tuberculosis-infección. Este reclutamiento se realiza a partir del hombre enfermo con capacidad contagiante. Así, cuanto mayor sea el "pool" de enfermos tuberculosos, mayor será el número de individuos contagiados.



LA TUBERCULOSIS DENTRO DE UNA
COMUNIDAD.(TOMADO DE GUERRA SANZ)

FIG. 1

En Europa se estima que se incorporan diez nuevos casos por cada tuberculoso abierto. El porcentaje de tu
berculin-negativos que viran a positivos cada año en un gru
po determinado de edades se conoce como índice de infección
y representa actualmente el parámetro más fiable para seguir
la endemia de un país.

Volvamos a la figura 1, para fijarnos en la sub-
población de infectados pero no enfermos; por lo general, -
ningún individuo perteneciente a ésta la abandona, sino cu
do enferma de tuberculosis, para volver a ella cuando se cu
ra. En esta subpoblación, según va mejorando la situación sa
nitaria de un país, aparecen cada vez menos niños, pues al
reducirse las oportunidades de contagio, la infección se rea
liza en edades más cercanas a la edad adulta.

Existe cierto movimiento en la proximidad de los
dos grupos, puesto que dentro de los infectados, hay una par
te más inestable, que corresponde a los recién llegados, --
los cuales, entre un cinco y un quince por ciento pasan a en
grosar el "pool" de enfermedad tuberculosa en el transcurso
de dos años; y el ochenta y cinco a noventa y cinco por cien
to van año a año madurando sus defensas celulares para tra
tar de eludir una reactivación tardía.

Traspasan con mayor frecuencia la barrera de -- enfermedad aquellos que tienen secuelas cicatriciales de -- primo-infección o de mínimas reactivaciones que han curado espontáneamente, o se han tratado insuficientemente, o aquellos con defecto inmunitario temporal o permanente.

No basta, como parecería a primera vista, eliminar a los enfermos tuberculosos contagiantes para erradicar la enfermedad, puesto que siempre quedaría el "pool" de los infectados, que podría reactivarse en un momento dado y éste tardaría dos años en desaparecer. De ello depende que -- cuanto más se vaya reduciendo el grupo de enfermos, más --- afectada será la edad madura y con más dificultades se llegará al diagnóstico; porque el cuadro clínico es menos recortado, o porque el médico confía y baja la guardia ante - tal enfermedad. Esto conviene meditarse, puesto que en paises avanzados, la tuberculosis es en ocasiones un diagnóstico sorpresa en la mesa de quirófano o en la sala de autop--sias. (145).

El factor desencadenante de la disminución de - la incidencia de la tuberculosos va a ser la mejora de las condiciones socio-económicas de la población, hecho cierto - puesto que comenzó a declinar cien años antes de conocerse el agente causal y de organizarse la lucha antituberculosa, y continúa disminuyendo desde el comienzo de la moderna --

quimioterapia. (204).

Existen tres índices epidemiológicos clásicos:

1°.- La mortalidad, que ha descendido; esto es obvio.

2°.- La morbilidad, que marca el paso de la fase epidémica a la fase endémica, con un aumento de enfermos crónicos que no fallecen por un aumento de inmunidad adquirida de la comunidad; pero esto no siempre es positivo, porque supone un aumento de las fuentes de infección lo que produce el tercer índice, el de la infección.

3°.- Índice de infección.

Para erradicar la enfermedad, debemos alcanzar una comunidad libre no sólo de enfermedad sino también de infección.

A nivel mundial podemos decir sin temor a equivocarnos que el número de tuberculosos se ha duplicado en los últimos decenios. En los próximos diez años, es de esperar que contraigan la enfermedad entre cuarenta y cincuenta millones de individuos; y que mueran sin las debidas aten--

ciones las dos terceras partes.

Un tuberculoso no detectado, y por consiguiente no tratado, infecta a diez o doce personas al año. Sin -
atenciones estos tuberculosos graves viven por término me--
dio algo más de dos años (entre dos y cinco años), y por tan-
to, contagiarán a veinticinco personas cada uno. (166). La
incidencia anual de nuevos casos bacilíferos de tuberculo--
sis ha llegado a ser menor de diez por cien mil habitantes
y año en muy pocos países. En la mayoría de los países desa-
rollados, el índice anual de casos bacilíferos continúa sien-
do mayor de veinte por cien mil al año. (1, 166, 203, 205,
209).

Debemos conocer la tendencia natural de la en--
fermedad en Europa. (227). Es evidente que el problema de -
la tuberculosis ha ido disminuyendo durante varias décadas
en los países desarrollados. Esta disminución fué aproxima-
damente del cuatro o cinco por ciento anual entre las dos -
guerras mundiales, aunque la vacunación masiva con BCG no -
era aplicada; y la quimioterapia y los exámenes radiológi--
cos eran desconocidos. (Figura 2 Tomado de KARK STYBLO ----
(205).

Dos índices epidemiológicos son considerados ac-
tualmente como los más apropiados para la evaluación del --

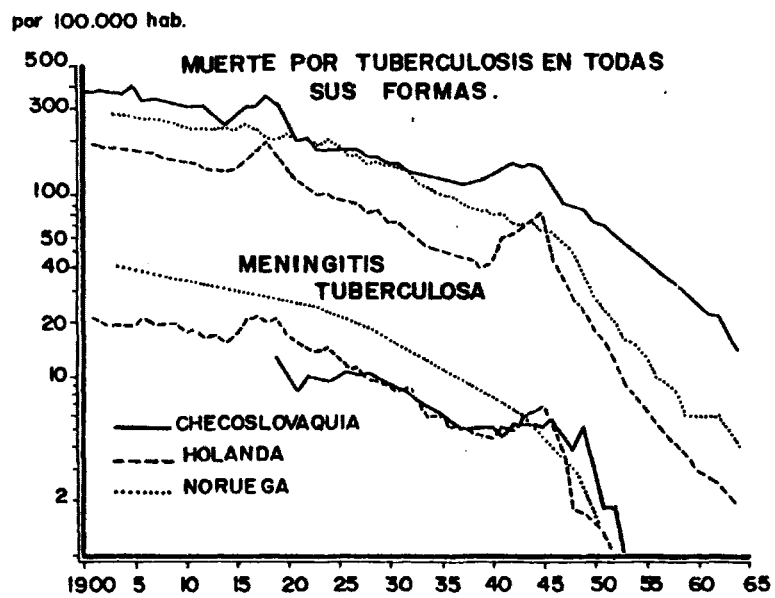


FIG. 2

problema de la enfermedad tuberculosa en una comunidad:

a).- La incidencia de pacientes tuberculosos excretores de bacilos, constatable por el examen directo del esputo.

b).- La incidencia de la infección tuberculosa.

El primer índice, ve limitado su valor en mayor o menor medida porque el examen directo del esputo está estrechamente relacionado con la calidad y la intensidad de los métodos de búsqueda, y además, porque un cierto número de casos positivos al examen directo no llegan nunca a ser notificados; ya sea por error o por mejoría espontánea de la enfermedad sin intervención médica.

Interesa conocer que ha sido repetidamente demostrado que los casos positivos al examen directo de la expectoración son la fuente real de propagación, y consiguientemente, de mantenimiento de la epidemia. Comparados con éstos, los pacientes en los cuales los bacilos sólo pueden ser detectados por el cultivo son relativamente poco peligrosos. Por todo esto afirma STYBLO (205), que la tasa anual de infección tuberculosa es el mejor índice para evaluar el problema tuberculoso y su tendencia en un país o región. Expresa la fuerza de ataque de la tuberculosos en el interior de

una comunidad, y a diferencia de la mortalidad y de las tasas de notificación, no se ve directamente influida por -- los procedimientos de los programas antituberculosos.

La tasa anual de infección tuberculosa es, además, la mejor medida para estudiar la tendencia del problema tuberculoso en una comunidad y para evaluar los efectos globales de los esfuerzos organizados para el control de la enfermedad. (51, 204).

Estimado el riesgo de infección de la tuberculosis en algunos países desarrollados, tales como Holanda, Noruega, Canadá, Alemania del Oeste y Francia, podemos concluir que:

- a).- El riesgo de infección es bajo o muy bajo en la mayoría de los países desarrollados.
- b).- Este bajo riesgo continúa disminuyendo en más de un diez por ciento anualmente.

En la mayoría de los países europeos el riesgo de infección es menor de un tres por mil. El riesgo de infección mide los efectos totales del conjunto de medidas de control utilizadas en los países en estudio, incluyendo el

fenómeno de autoeliminación, derivado de la tendencia natural de la tuberculosis.

Comparando la prevalencia (conjunto de casos de infección antigua o reciente) y la incidencia (porcentaje de población atacada por tuberculosis en el curso de un --- año) entre países desarrollados y los que no lo están en un período comprendido entre 1.960 y 1.973, la tasa más elevada se ha registrado en Asia, donde entre el cuarenta y el ochenta por ciento de los niños parecían estar infectados a los catorce años (incluso muchos de ellos lo estaban desde los cinco o los nueve años). En cambio en Europa y en Norteamérica la prevalencia de la infección tuberculosa no pasaba del veintinueve por ciento en los menores de catorce años. (6, 149).

Mientras que en países desarrollados la tasa -- anual de infección se eleva a aproximadamente cinco por mil, en países en desarrollo superó el veinte por mil entre los años 1.969 - 1.972.

Así mismo, se ha visto que en cierto países de - baja prevalencia la tasa anual de infección disminuye alrededor de un diez por ciento por año, en tanto que en otros, -- donde la prevalencia es alta, esta disminución es lenta, e - incluso ha permanecido estancada en los últimos diez años.

(3, 6, 149, 164, 211, 237, 239).

De acuerdo con esto, se han clasificado las naciones en tres grupos:

Grupo I.- Declive anual mayor al diez por ciento; comprende a todos los países con alto nivel sanitario.

Grupo II.- El declive anual está entre el cinco y el diez por ciento.

Grupo III.- El declive anual se sitúa por debajo del cinco por ciento.

La auto-eliminación de la tuberculosis es del orden del cuatro o cinco por ciento anual debido a la mejora de las condiciones socio-económicas-sanitarias de las comunidades y permite reducir cada quince-veinte años el problema de la tuberculosis a la mitad . (47, 50, 90).

España se encontraría, según demuestran MARCH, (142, 144), ALTET, (6), ALCAIDE y cols. (6), en estudios realizados en nuestro medio, en el segundo grupo con un de--

clive anual de alrededor del cinco por ciento. (15, 30, -- 161, 184, 206, 207).

A pesar de esta clara tendencia regresiva de la enfermedad tuberculosa, distintos autores como STYBLO (206), INSELMAN, MADAGNY (101), insisten en que está resurgiendo de nuevo, en parte debido a que los médicos han bajado la guardia, no teniendo en cuenta en sus diagnósticos, a la tuberculosis, que llega a ser, en algún caso, un hallazgo sorpresa.

Un estudio, por citar un ejemplo, entre la población infantil de la ciudad de Nueva York, denuncia un aparente resurgimiento de la tuberculosis en niños que habitan en ciudades, aconsejando se acentúe la vigilancia en las zonas de alto riesgo, e invitando a los médicos a pensar más en el diagnóstico de tuberculosis en los niños. (109).

- 18 -

SITUACION EPIDEMIOLOGICA EN NUESTRO PAIS

En España, la tuberculosis ha seguido una curva descendente similar a los demás países; si bien, en relación a algunos, como Holanda, con un retraso de años.

Actualmente la mortalidad que ha sido de 3.500 casos en 1.964, y la morbilidad que es de unos 60.000 al año, se consideran parámetros poco fiables, especialmente la morbilidad muy difíciles de obtener. En las figuras 3 y cuatro está representada la mortalidad tuberculosa en España desde 1.900 hasta 1.974.

Para ver la importancia de la infección tuberculosa en nuestro país, nos limitaremos a las cifras de -- prevalencia que proporciona la tuberculina y al riesgo --- anual de infección que indica la población que será infectada en el transcurso de un año. (85, 89, 92, 126, 130).

En el año 1.965 (último año valorado antes de la campaña de erradicación), el organismo oficial de la lucha anti-tuberculosa, el P.N.A., facilitó las siguientes cifras. (15):

MORBILIDAD TUBERCULOSA EN
ESPAÑA 1940-74 (TOMADO DE C. ZURITA)

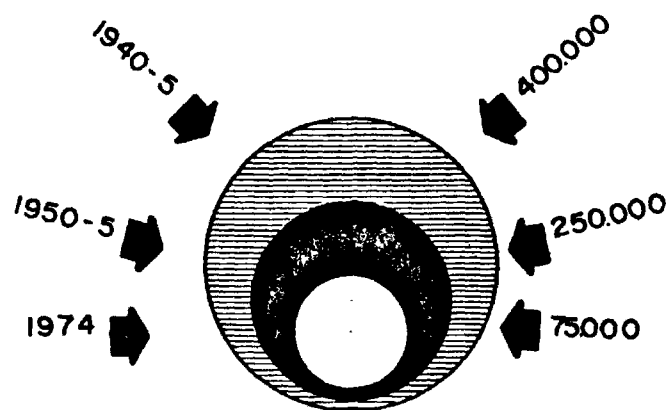


FIG. 3

MORTALIDAD DE LA TUBERCULOSIS EN ESPAÑA TOMADO DE C. ZURITA

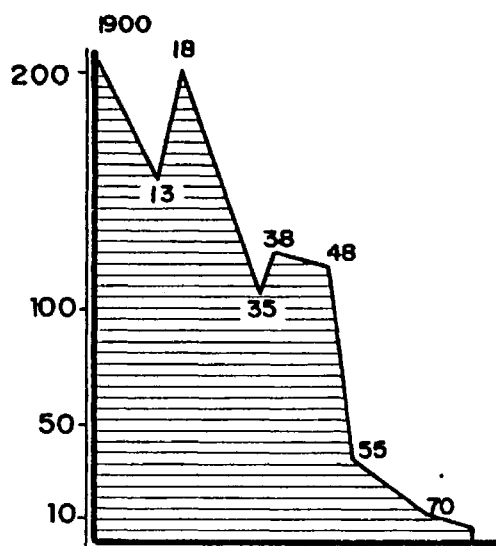


FIG. 4

Reactores(+) a los 7 años..... 7,5%

Reactores(+) a los 14 años..... 21,3%

Riesgo anual..... 0,9%

En el año 1.973, después de la campaña, las cifras de prevalencia no eran las previstas, manteniéndose a los siete años una positividad tuberculínica del 5,5 %, y - del 24,7 % a los catorce años.

En el año 1.974, bajó a 3,1 % la prevalencia a los siete años, manteniéndose la misma cifra del año anterior para los individuos de catorce años. (41, 42, 63, 89, 194, 241).

Interesa ahora conocer qué número de entre los hiperérgicos, o sea, de este veinticuatro por ciento que -- aparece a los catorce años, desarrollará la enfermedad.

Según estudios del British Medical Council, de cada cien hiperérgicos seguidos durante un período de treinta meses, enferman de diez a doce. (151). Otros aceptan que un cinco por ciento de los hiperérgicos tienen manifestaciones clínicas durante su vida. LOTTE, PEDRIZET y HATTON (131),

en 1.971, dan una cifra del dos por ciento de tuberculosis bacilífera en los recién infectados, con un uno por ciento de riesgo anual, que es similar al nuestro.

En nuestro país, a partir de los registros de enfermos tuberculosos, se ha obtenido el control aproximado de la prevalencia y de la incidencia de la tuberculosis, entendiendo por prevalencia el número de casos y por incidencia el número de casos nuevos (29, 224).

Los valores obtenidos para estos parámetros -- han sido desde 1.969 a 1.974, los siguientes (162):

PREVALENCIA	1.969	1.970	1.971	1.972	1.973	1.974
Absoluta	104.300	117.900	76.850	69.874	76.331	86.229
Tasa/100.000	313	346	226	203	219	245

INCIDENCIA	1.969	1.970	1.971	1.972	1.973	1.974
Absoluta	22.000	21.500	19.100	14.100	12.200	10.500
Tasa/100.000	67	63	56	41	35	30

Un dato demostrativo de la importancia del problema de la tuberculosis en nuestra sociedad, lo constituye el estudio realizado en la Residencia de La Paz de Madrid, donde se encuentra el 1,4 % de tuberculosis entre las autopsias practicadas, sin que se admitan en dicho centro tuberculosis clínicamente diagnosticadas. (50).

- 25 -

DIAGNOSTICO DE LA TUBERCULOSIS

»

Para el diagnóstico de la tuberculosis disponemos de pocas armas, pero muy útiles si las sabemos aprovechar. Antes de detallarlas debemos tener presente a qué edad vamos a diagnosticar al individuo.

A nivel mundial y considerando globalmente la incidencia de infección tuberculosa, es mayor durante la edad escolar y primeras etapas de la vida, y precisando aún más, se ha llegado a la siguiente conclusión: alrededor del cuarenta por ciento de las infecciones ocurren durante los primeros cuatro años de vida, y el ochenta por ciento antes de los quince años, llegando hasta el noventa y cinco por ciento antes de los veinticinco años (Fig. 5). Es decir, que la inmensa mayoría de las infecciones por el bacilo tuberculoso ocurren a la edad pediátrica, siendo muy raras después de los veinticinco años (85).

Para cada individuo, una vez producido el primer contacto con el bacilo, el mayor riesgo de enfermar ocurre durante los dos primeros años, tras la conversión tuberculílica, y en este período se van a desarrollar el ochenta por ciento de todos los casos de enfermedad. A partir de aquí se inicia un descenso, situándose la morbilidad global alrededor del diez por ciento. (84, 111). De ahí la gran importan-

INCIDENCIA INFECCION TUBERCULOSA EN EL MUNDO.

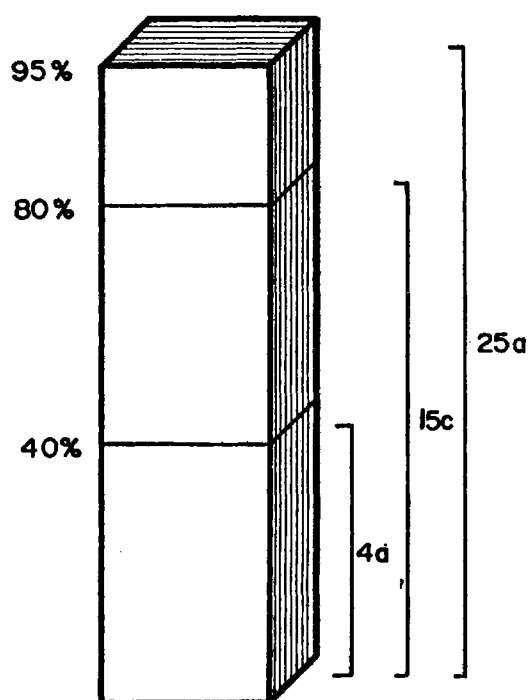


FIG. 5

cia en localizar a tiempo la primo-infección. (114, 120, - 121, 225).

El diagnóstico de la tuberculosis se basa en - la historia clínica, la tuberculinorreacción positiva, en el exámen radiológico y en la baciloscopia.

La historia clínica es poco demostrativa en la edad infantil (147). Suele existir alteración del estado - general (anorexia, fiebre, pérdida de peso, astenia), que puede pasar desapercibida por el propio paciente y por su familia. Así mismo, puede aparecer febrícula, sudoración - nocturna, malestar y, según las formas clínicas, síntomas respiratorios, cutáneos, neurológicos, osteo-articulares, etc... Es muy importante, al hacer la historia clínica, -- buscar antecedentes de una posible ocasión de contagio con una tuberculosis abierta (24).

Tuberculinorreacción según sus distintas posi- bilidades sobre las cuales nos extenderemos más adelante.

Analítica:

- Sistemático de sangre (poco sugerente y muchas veces sin anomalías, aunque pue- de existir un moderado aumento de la ve

locidad de sedimentación y linfocitosis..)

- L.C.R., orina, según orientación diagnóss
tica.

Bacteriología:

- Lavado gástrico.
- Recogida directa de secreciones cuando -
sea posible.
- Aspirado bronquial.
- L.C.R.
- Orina.

En tisiología tiene una gran importancia diagnóss
tica y terapéutica el hallazgo del bacilo de Koch. La baci--
loscopia positiva en esputo es el único medio de objetivar -
la enfermedad y también de poder conocer la sensibilidad o -
resistencia del germen a los medicamentos antituberculosos -
administrados, su efectividad y curso del tratamiento.

El bacilo de Koch puede verse examinando frotis
tratados por medio de la coloración de Ziehl-Nielsen o ---
bien, por la técnica de la fluorescencia. Son los métodos óp
ticos directos.

Cuando el material que vamos a examinar es paucibacilar, el mejor proceder consiste en su siembra en un medio de cultivo adecuado. Los métodos utilizados actualmente son el de LOVENSTEIN-JENSEN y el de COLESTON, empleado en el Instituto Pasteur de París; el de la American Thoracic Society o el de M & C 7H12 (agar ácido oléico). Este último permite su lectura dos o tres semanas después de su siembra, mientras que con los otros no puede realizarse antes de las cinco o seis semanas (9).

Radiología:

- RX Torax siempre.
- Otras según orientación diagnóstica.

En definitiva, dos son las posibilidades de diagnóstico de la enfermedad tuberculosa, la valoración adecuada de la prueba tuberculínica y el hallazgo del bacilo. Y, es más, en la infancia sólo nos queda la prueba tuberculínica porque la baciloscopia no se positiviza prácticamente nunca. Todo está en función de la población bacilar, tanto en el niño como en el adulto. El niño muestra unas imágenes más pobres en bacilos que el adulto. Para observar una baciloscopia positiva se necesita expectorar de quinientos a diez mil bacilos por mililitro de esputos. Para que un cultivo aparezca positivo es necesario un mínimo de quinien

tos a mil bacilos en un mililitro de esputo. Si las cantidades de bacilo eliminado son inferiores a estas citadas, la bacteriología va a ser negativa.

Por otra parte, además de existir una cantidad de bacilos en las lesiones, se precisa su eliminación al exterior, y los niños difícilmente expectoran; esto va a plantear un serio problema para el diagnóstico bacteriológico.

Hay que recurrir al sondaje gástrico, lo cual pone a prueba los métodos microbiológicos para encontrar muy pocos bacilos en gran cantidad de líquido.

En líneas generales, en la tuberculosis infantil el diagnóstico bacteriológico no es tan efectivo como en la tuberculosis del adulto, estando todo en función, como se ha señalado anteriormente, de la cantidad de bacilos existentes en las lesiones y de la posibilidad de obtención de los mismos (162).

IMPORTANCIA DE LA PRUEBA TUBERCULINICA

La tuberculosis primaria en la infancia se ---

diagnostica sólo mediante test tuberculínico; cuando no se complica, raramente produce síntomas. Tras el diagnóstico mediante la prueba tuberculínica, el niño recibirá tratamiento durante un año.

La prueba debe realizarse anualmente o bianualmente (115). Cuando existan contactos conocidos, si fuera negativa la respuesta, debe repetirse cada ocho-diez semanas, y más tarde, cada tres meses. (11, 217).

Es preciso establecer la edad óptima para realizar exploraciones tuberculínicas. En términos generales, podemos decir, que en los países de alta endemia tuberculosa, los perfiles de morbilidad muestran la siguiente -- pauta:

- El 80 - 100% de los niños infectados de menos de 3 años desarrollan tuberculosis graves (alta incidencia de meningitis tuberculosa y formas hematógenas).
- Entre los 5 - 15 años el riesgo se reduce.
- A partir de los 15 años, vuelve a aumentar en clara relación con re-infecciones exógenas, - alcanzándose un pico a los 18-24 años.

- Declina entre los 25 - 30 años, y a partir -
de aquí se mantiene el riesgo estable hasta
los 50 años, en que se produce una última --
elevación del riesgo de enfermar. (70).

En la figura (6) está representado el riesgo de tuberculosis entre los reactores según la edad del individuo.

No estará de más insistir en la idea de que el individuo que ha entrado en contacto con el bacilo por primera vez, tiene mayor riesgo de enfermar durante los dos -- primeros años, tras la positivización de la prueba tuberculínica, pues en este período se van a desarrollar el ochenta por ciento de todos los casos de enfermedades. De ahí, - la enorme importancia de detectar a tiempo el viraje tuberculínico.

Otra función tiene la prueba tuberculínica, nos sirve para determinar la prevalencia de la endemia tuberculosa en un país o región, y así, trazar una campaña de erradicación de acuerdo con este parámetro y las pautas mundiales para este fin. (95, 117).

RIESGO DE TUBERCULOSIS ENTRE
REACTORES (TOMADO DE W.W. STEAD)

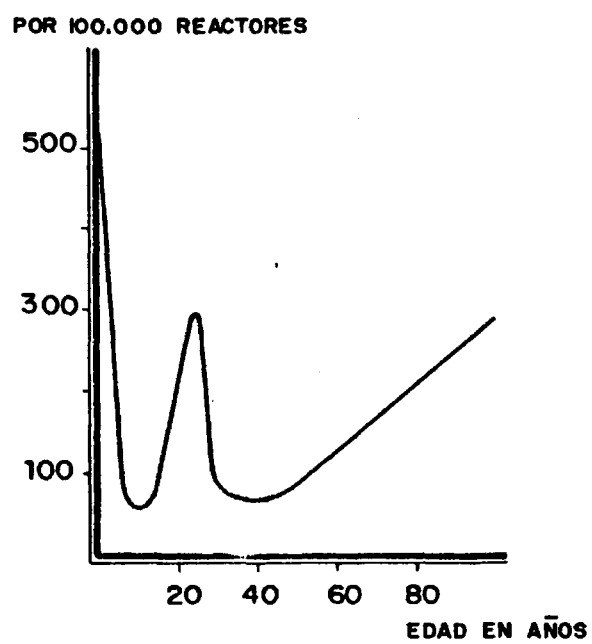


FIG. 6

- 35 -

LA PRUEBA TUBERCULINICA

»

HISTORIA DE LA PRUEBA TUBERCULINICA Y SUS POSIBILIDADES

ROBERT KOCH obtuvo la tuberculina a partir de cultivos de bacilos de 4 a 6 semanas de caldo glicerinado, y 40 años después, F. SEIBERT libera de sus impurezas la tuberculina, obteniendo el derivado proteínico purificado. Un año más tarde, VON PIRQUET descubre la prueba cutánea por escarificación; MENDEL Y MANTOUX son los primeros en inyectar tuberculina intradérmica. En el punto de inoculación se origina un acúmulo celular compuesto principalmente por linfocitos T y macrófagos, que resaltan sobre la piel como una área de induración acompañada de eritema. (71, 162).

La sensibilidad a la tuberculina es un ejemplo típico de hipersensibilidad celular (tipo IV ó retardada) desarrollada en los individuos que están sensibilizados por una infección previa por el bacilo tuberculoso, o que han sido vacunados con BCG. (74, 160, 181, 221).

Situaciones anergizantes capaces de dar falsos negativos pueden presentarse en diferentes circunstancias, como son la rubeola, sarampión ó sus vacunas, influenza, --tratamiento con drogas inmunosupresoras, tuberculosis miliar, sarcoidosis... (36).

El test tuberculínico es indispensable en el control de la tuberculosis, para la identificación de la tuberculosis infección, reciente o remota, activa o inactiva. (55, 173)

El test se basa en el hecho de que la infección - por *Mycobacterium Tuberculosis* produce sensibilidad para ciertos productos de este organismo, los cuales se encuentran en un extracto de cultivo denominado tuberculina. La inyección - intradérmica de tuberculina produce unos resultados que va - rían de intensidad y tamaño de acuerdo a la dosis de tuberculina y a la sensibilidad del individuo. (46, 79, 175)

Los sujetos con sensibilidad a la tuberculina son conocidos como reactivos, pero no todos los reactivos han sido infectados por el *Mycobacterium Tuberculosis*; existen reacciones cruzadas con otras bacterias distintas al *My. Tuberculosis* (*My. atípicas*) más frecuentes en determinados lugares - que en otros. En nuestro país, la patología ocasionada por - otras micobacterias distintas del *My. Tuberculosis* entra en el terreno de lo anecdótico. El bacilo de Koch es el responsable del 99,8% de las afecciones debidas a micobacterias en España.

»

Para distinguir una infección de otra es importante valorar el tipo de bacteria de la cual se extrajo el antígeno de la prueba intradérmica y el tamaño de la respuesta. -

Una gran respuesta es probablemente debida específicamente al My. Tuberculoso. Aunque el diagnóstico en último caso será puramente bacteriológico. (162)

Existen dos preparaciones de tuberculina, OT y - PPD, pero se recomienda la PPD por ser un producto más específico.

OT: Old Tuberculin o tuberculina vieja es el producto original, preparado por ROBERT KOCH mediante la esterilización (heat-sterilizing) - de cultivo de bacilo tuberculoso, filtrando - los bacilos muertos, y evaporando el filtrado a una décima del producto original.

PPD: Derivado proteínico purificado. Se obtiene - de filtrado de cultivo de bacilos tuberculosos muertos por ebullición, que habían crecido en un medio sintético y después precipitado con ácido tricloroacético ó sulfato amónico neutro, este último usado en Estados Unidos. Un gran lote de este preparado (n°49608) manufacturado por SEIBERT en 1939 por este - método, fue adoptado por la Organización Mundial de la Salud en 1952 como la Tuberculina internacional PPD y se designó como PPDs. (10) Sólo los productos fabricados a partir de es

te lote se designan como PPDs. Cualquier otro de der
rivado proteínico purificado se designa como -
PPD-tuberculin con lote y número de producción
de origen.

La proteína tuberculínica cuando se diluye en -
una disolución buffer es adsorbida por material plástico y
cristal por lo que se asocia un detergente Tween (®) 80 a 5 -
ppm. y esto reduce la adsorción. A pesar de esto la tubercul
lina nunca debe ser transferida de un recipiente a otro, y
los test tuberculínicos deben practicarse tan pronto como -
la jeringa se haya cargado. (48, 72, 97, 126, 123, 124, 125)

Existe una PPD RT23 que parece ser más específica
ca de la infección por My. tuberculoso porque está menos pu
rificada y podría usarse en países donde no suele existir -
infección por My. atípicas, reservando la PPDs que seleccion
na la población con sensibilidad específica en países con -
elevada infección con My. atípicas.
(23, 45, 56, 104, 146, 148, 169).

TECNICA DE ADMINISTRACION:

Existen tres técnicas intradérmicas de aplicación de uso corriente,

- Mantoux.
- "Jet injection".
- Punturas múltiples.

Toda la información epidemiológica existente ha sido obtenida usando el método de MANTOUX y éste sigue siendo el método standard para comparar los otros tests tuberculínicos que se pueden usar para vigilancia y screening de población, pero no se recomiendan para uso diagnóstico.

-Mantoux:

Se utiliza una inyección intracutánea de 0,1 ml. conteniendo PPD-tuberculin a la dilución que deseamos (1-2-5-10-100-250 U.I.), y se aplica en la cara ventral del antebrazo. (Pueden usarse otras áreas pero esta es la preferida). La aguja ha de ser de bisel corto y la jeringa de plástico o cristal. La inyección debe ir paralela a la superficie de la piel con el bisel de la aguja hacia arriba. Una discreta, pálida elevación de la piel de unos 6-10mm. de diámetro debe producirse cuando penetra el fluido intradérmicamente. La dosis del PPD puede ser de 1, 2, 5, 10, 100, 250 UI. La OMS sugiere la utilización de 5 UI dando menos del 2% de reacciones

de 6mm. y menos del 4% de reacciones menores de 10mm. (55)

SPRINGETT (198) ha realizado estudios utilizando dosis de 10 UI. dando resultados similares (1,6% menores de 5mm. y 5,3% menos de 10 mms), separando de estos resultados los correspondientes a sujetos vacunados con BCG. En general MURTAGH (154) y NOGALES (161), recomiendan no emplear dosis muy bajas de PPD en los screening de población (154), salvo en el caso muy claro de sospecha de enfermedad tuberculosa activa, en que se usarán dosis bajas para evitar reacciones desagradables por su intensidad. (21)

Existen estudios de test realizados directamente con BCG en países como en la India donde la infección tuberculosa es grande y los medios escasos para combatirla, y denuncian la gran sensibilidad del test BCG para la detección de tuberculosis infección, y comparando con el test tuberculínico esta diferencia es altamente significativa. La positividad al BCG-test consiste en el desarrollo de induración de 10-50 mms. a las 24-48 horas, pústula al quinto-séptimo día, ulceración al octavo, persistiendo 2-3 semanas hasta la formación de escara cicatricial. Tiene la ventaja de poder ser aplicado en áreas rurales apartadas y leídos entre el quinto y séptimo día. En realidad sirve como vacuna y test diagnóstico, sobre todo en países en donde la malnutrición de la población infantil hace que existan numerosas reacciones tuberculínicas negativas a pesar de estar afectada. (75, 103, 135, 222)

Jet-Injection:

Este método utiliza una pistola que libera la dosis prevista de tuberculina en 0,1 ml. intradérmicamente bajo alta presión y produce en la dermis una pápula de 6 - 10 mms. de diámetro. (67).

Punturas múltiples test:

Existen varios instrumentos para su aplicación, Heaf, Tine, y Mono-vac.

Introduce la tuberculina en la piel por punciones múltiples en cada una de las cuales penetra una fina película de líquido tuberculínico. Son válidos todos los aplicadores, pero existen dudas sobre qué cantidad es la introducida. Sólo debe usarse como screening, nunca como diagnóstico. (134).

En el método de Heaf se utiliza PPD en un envase estéril que se une a una pistola que presiona perpendicularmente la superficie del brazo, distribuyendo el material en 6 puntas de 1 mm. dentro de la piel. (107).

En el test Tine se emplea Old Tuberculin mediante cuatro púas de metal de 2 mms. de largo que se aplican muy fácilmente.

La técnica de Mono-vac utiliza Old Tuberculin con nueve punta de plástico engarzadas a un anillo de plástico que se presiona con el pulgar.

-Existen también tests percutáneos, en los que se utiliza tuberculina vieja, que con distintos procedimientos, se aplica directamente sobre la piel. Se empezaron a emplear gasas impregnadas con tuberculina, que posteriormente fueron sustituidas por pomada, a base de lanolina o vaselina, y últimamente, se han preparado sellos con una de sus caras impregnada de tuberculina.

-Cuti-reacciones con escarificación:

Se realizan practicando escarificaciones con -- una lanceta, sin llegar a la dermis, y depositando a conti-- nuación una gota de solución de tuberculina sobre la superficie escarificada.

Todos los autores coinciden en que el porcentaje de falsos negativos es menor con la reacción de Mantoux que con las demás pruebas, y que es más fiable el test clásico, sugiriendo la necesidad de usarlo para contraste de la validez de los otros, aunque algunos de éstos por su fácil aplicación pueden utilizarse para screening de grandes poblaciones. (195, 22, 196).

LECTURA DE LOS TESTS

Mantoux y Jet-Injection deben ser leídos al segundo ó tercer día después de la inyección. Lectura que debe ser hecha bajo una buena luz con el antebrazo parcialmente flexionado, basándose la lectura en la presencia ó ausencia de induración la cual se determina mediante la inspección cuidadosa, la luz incidiendo directamente sobre el brazo para distinguir el relieve, y con palpación con los dedos del explorador.

El diámetro de la induración debe ser medido transversalmente al eje longitudinal del brazo y anotado en milímetros.

Múltiple Puncture:

Si la reacción es en forma de pápula, el diámetro de la más grande debe ser anotado. Si existe coalescencia de pápulas, es el diámetro mayor de la coalescencia el que deberá ser anotado y únicamente si la reacción es vesicular sólo este dato deberá ser anotado y entonces se considera como resultado positivo. Otro tipo de respuesta deberá ser confrontado con la prueba tuberculínica del Man-toux. (22, 60, 91, 107, 133, 139, 235)

Eritema sin induración en cualquiera de los tipos de test empleados es difícil de interpretar, pero, en

general, coinciden los autores que se debe considerar como no significativo de evidencia de tuberculosis infección. - Si la técnica del Mantoux ha sido defectuosa con inyección subcutánea en lugar de intradérmica, el eritema podría hallarse como respuesta, pero en cualquier caso debe repetirse la prueba algún tiempo después.

Debe recordarse que sea cual fuere el tipo de test usado y la dosis de tuberculina utilizada, la reacción debe expresarse siempre en milímetros de induración.

INTERPRETACION DE LOS TEST CUTANEOS:

Se recomienda el Mantoux y Jet-Injection a dosis standar de 5 U PPD.

- 10 mms. ó mas de induración = REACCION POSITIVA

Esto quiere significar una infección pasada ó presente por Mycobacterium tuberculosis. No necesita confirmación. (183).

- 5 - 9 mms. de induración = REACCION DUDOSA

Puede resultar de una infección por My. atípicas o por My. Tuberculosis. Se considera dudo-

sa salvo que exista sospecha de contacto con enfermo bacilar o que presente radiología o clínica evidente de un trastorno compatible con tuberculosis, en cuyo caso se valorará como positiva en lugar de dudosa.

En el resto de los casos debe repetirse en -- distinto sitio una segunda prueba. Si la segunda reacción es de diez o más milímetros se considera a la persona como reactor positivo; -- si vuelve a ser dudosa se seguirá considerando como tal.

- 0 - 4 mms. = REACCION NEGATIVA

No necesita repetición salvo si existe un con tacto reconocido en cuyo caso el test se repe tirá con periodicidad.

Multiple Puncture se valora de la siguiente for-

ma:

- Vesiculación = REACCION POSITIVA

No necesita confirmación y se puede comparar a la reacción positiva del Mantoux.

- 2 mms. ó mas de induración = DUDOSO

Debe confirmarse la positividad con Mantoux -
y se puede realizar con PPD -Tuberculin y ---
PPD-B (Antígeno de otras Mycobacterias) (138).

- Menos de 2 mms. de induración = NEGATIVA

No necesita repetirse.

Falsos positivos y falsos negativos.

Para interpretarlos debe tenerse en cuenta la
prevalencia de la infección tuberculosa de --
un país y su incidencia, ya que una reacción
dudosa en un sujeto de una población con ---
gran riesgo tuberculoso deberá interpretarse
como positiva; en cambio, en una población --
con una incidencia baja deberá considerarse -
efectivamente como dudosa.

Este es un problema que se presenta muchas --
veces y es muy difícil de solucionar. Tam----
bien debe tenerse en cuenta la posibilidad -
de infecciones atípicas para lo cual se puede
utilizar el test dual con PPDs y PPD-B. ----
(168).

COMSTOCK (53) afirma que falsos negativos -- son debidos a técnicas de administración o recogida de datos defectuosos.

A este respecto recalca la importancia de la profundidad adecuada de la inyección, la dosis y calidad del producto; insiste en que se inactiva si permanece una hora en la jeringa o se cambia de envase. Desde luego, la lectura debe hacerse correctamente en milímetros - de induración, siguiendo las recomendaciones internacionales. (108, 116, 181, 201).

SIGNIFICACION PRACTICA Y USO DE TEST TUBERCULINICOS

Puede ser usado como ayuda diagnóstica, en la - detección de infección tuberculosa, y para determinar la -- prevalencia de ésta en grupos de población.

Estudios realizados al respecto demuestran que en cualquier parte del mundo una gran respuesta tuberculínica - es sinónimo de un gran riesgo de desarrollar tuberculosis activa. (14, 25, 69, 94, 163).

- Ayuda diagn6stica

Un test tubercul6nico positivo, demuestra -- que la infecci6n est1 presente, pero no significa actividad del proceso. La sensibilidad se desarrolla de dos a diez semanas despu6s de la infecci6n inicial con My. Tuberculosis. Una vez adquirida esta sensibilidad - tiende a persistir. (17, 68).

En la edad avanzada puede decrecer 6 desaparecer si se recibid tratamiento para la infecci6n en edades tempranas. Esto puede suceder de forma temporal durante cualquier proceso febril, sarampi6n y otros exantemas, vacunaci6n con virus vivos, (13), sarcoidosis, tuberculosis miliar y administraci6n de corticoides 6 drogas inmunosupresoras. (36, 191, 199).

Exceptuando estos casos, el Mantoux es de alta validez en la exclusi6n o diagn6stico de tuberculosis. Repiti6ndolo en un sujeto no infectado no se sensibiliza por la tuberculina. (140). Solo cuando se trata de personas con infecci6n tuberculosa antigua, en edades de cincuenta a setenta y cinco a6os, la sen-

sibilidad está dormida como "olvidada" ó disminuída, y la tuberculina actúa entonces como "memorizadora", de forma que al repetir - el test que la primera vez fue negativo, puede provocar una respuesta positiva, denominándose este fenómeno efecto "Booster". (157, 158, 196, 217, 218).

- Detección de personas infectadas:

El Mantoux recibe cada vez más énfasis para seleccionar personas candidatas a recibir -- tratamiento profiláctico. El test tuberculínico tiene especial valía si se repite periódicamente, sobre todo, en personas tubercu--lin-negativas expuestas a la infección por - tuberculosis. (44, 90, 238).

En la población adulta donde es esperada una positividad del cincuenta por ciento, debe - practicarse simultáneamente una radiografía de torax, o lo que económicamente resulta - más ventajoso, realizarla solo cuando el --- test tuberculínico es positivo. (57).

- Prevalencia de infección:

El test tuberculínico tiene extraordinaria -

validez para determinar la prevalencia de la infección en grupos representativos de población respetando edades, sexo, raza, nivel -- económico, y sirve de ayuda para trazar cualquier plan de erradicación.

En países con prevalencia baja e incidencia anual baja, donde la sensibilidad tuberculí-nica se aleja de la infancia y hasta de la - adolescencia, ésta es la mejor arma en la -- campaña de lucha contra la tuberculosis. --- (188, 205).

Finalmente debemos recalcar que el test tu--berculínico es un test de extraordinaria utilidad cuando se administra, mide e interpre--ta con cuidado, obteniendo la máxima información, y es el método único con el que cuenta el pediatra para detectar la primo-infección tuberculosa. (8, 38, 58, 156, 198, 200, 231).

- 52 -

IMPORTANCIA DE LA PROFILAXIS DE LA TUBERCULOSIS

La importancia de la profilaxis de la tuberculosis está fuera de todo comentario, ya que cien años después del descubrimiento del bacilo causante de dicha enfermedad y treinta años disponiendo de fármacos para su tratamiento, la enfermedad sigue ahí con diez millones de tuberculosos y tres millones de muertos cada año en todo el mundo, y no solo eso, sino que, en los tres últimos decenios, el número de tuberculosos se ha duplicado. (166).

Después de conocer estas cifras no es necesario hacer énfasis sobre la importancia de la profilaxis de la enfermedad y sí en cuanto a sus posibilidades. (7, 39, --- 159).

Las armas con las que contamos para la lucha anti-tuberculosa son tres:

- Despistaje y detección precoz de los casos.
- Quimioprofilaxis.
- Vacuna con BCG.

El objetivo de la lucha anti-tuberculosa es -- romper la cadena de transmisión de la infección. Este obje

tivo puede alcanzarse descubriendo la fuente de infección lo antes posible y suprimiendo su contagiosidad, mediante la quimioterapia.

La transmisión en la colectividad se mantiene sobre todo por la presencia de sujetos cuyos esputos son tan positivos que permiten descubrir los bacilos tuberculosos en el examen microscópico directo. (49).

Recordemos que para observar una baciloscopia positiva, se necesita expectorar de 500 a 10.000 bacilos - por mililitro de esputo; para un cultivo positivo se requiere un mínimo de 500 a 1.000 bacilos por mililitro de - esputo.

Los métodos de detección de los casos no deben enjuiciarse solo por las ventajas técnicas, sino también por sus repercusiones en la salud pública, toda vez que la detección no es un fin por sí misma, sino una acción preliminar al tratamiento y a la curación.

La búsqueda de nuevos casos de tuberculosis, - tiene como sustrato esencial el despistaje sistemático colectivo estandarizado (test tuberculínico) y examen radiográfico, seguidos de exámenes complementarios, en particular bacteriológicos en los casos sospechosos (205). En la

infancia, el único método válido es el de la encuesta tuberculínica.

En el estudio trazado por el profesor Robert - DEBRE (131), sobre la epidemiología de la tuberculosis y - sus fallos en la lucha antituberculosa en la infancia, se comprobó el escaso rendimiento de los exámenes de fotoseria ción sistemática y la dificultad de interpretación de los mismos. Así, entre las "opacidades sospechosas" radiológicamente señaladas sólo obtuvieron confirmación de enfermedad tuberculosa menos del cuatro por ciento en Francia. -- Por el contrario, entre los efectivos cuya reacción tuberculínica fue igual o mayor de catorce milímetros, el veinte por ciento fue confirmado, representando una categoría con alto riesgo de morbilidad.

El riesgo es aún mayor, en niños con viraje re ciente de test tuberculínico, en particular en los que pre sentan respuesta hiperérgica mayor de dieciocho milímetros de induración, el cincuenta por ciento de éstos tenían opa cidades radiológicas sospechosas de infección tuberculosa. (62, 131, 179).

La declaración de la American Academy of Pedia trics apoyando la prueba de la tuberculina, refleja que es

ta prueba de rutina detecta de forma segura y sin costes elevados al niño que aparece ocasionalmente con una infección tuberculosa asintomática, y puede beneficiarse de la quimioprofilaxis. (76, 236).

Este despistaje en la consulta pediátrica, difícilmente puede parecer extravagante cuando se compara su rendimiento con los índices de casos nuevos de enfermedad para los que se han establecido programas de despistaje. La incidencia de fenilcetonuria, 1/10.000, y la del hipotiroidismo congénito, 1/3.500, son considerablemente inferiores al observado con respecto a la reacción tuberculínica. (119)

Cuando nos encontramos delante de una hiperergía tuberculínica o un viraje reciente, debemos explorar los contactos de ese sujeto con el fin de averiguar si la fuente de contagio se halla en su proximidad y erradicarla, con lo que se multiplican aún más las ventajas del test diagnóstico.

Cualquier programa de lucha y erradicación de la tuberculosis debe trazarse de acuerdo con los datos epidemiológicos de la región o del país en que asienta, con arreglo a su frecuencia, su distribución en la comunidad en cuanto a edad, raza, sexo, grupo étnico, estado socioeconómico.

mico, y geografía. (11, 27, 52, 58, 136).

Todo plan de erradicación está encaminado a interrumpir la cadena de transmisión. (110, 172, 187).

Para contener o interrumpir esta transmisión -- disponemos de:

- 1).- Quimioterapia prescrita en personas que padecen la enfermedad.
- 2).- Quimioprofilaxis en personas expuestas a - contactos tuberculosos reconocidos o que han estado expuestos y tienen alto riesgo de desarrollar la enfermedad.
- 3).- Tratamiento de la primoinfección en los niños con viraje tuberculínico reciente, que en los dos años siguientes tienen gran riesgo de padecer algún tipo de complicación - de esta primoinfección, como sería su diseminación meníngea, milliar u otra.

La quimioterapia como tratamiento a un enfermo - tuberculoso.

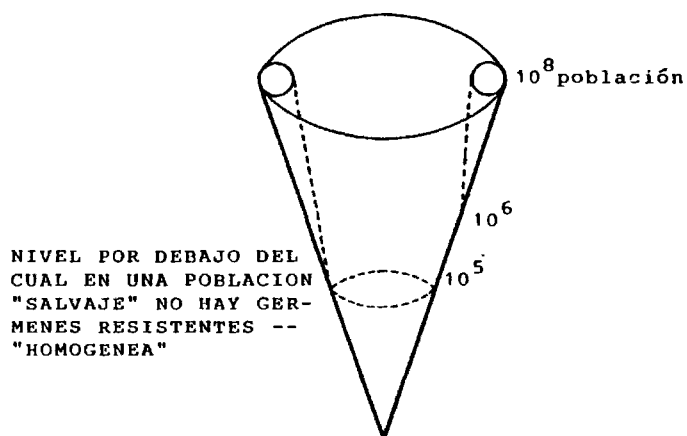
Esta es una parte fundamental en la lucha anti tuberculosa, ya que el peligro de los enfermos tuberculosos, no solo radica en el riesgo que conlleva para el enfermo, sino en la posibilidad de contagio. Para ello se debe vigilar muy estrechamente la baciloscopia. Merece la pena recordar algo de las peculiaridades de la población bacilar de la enfermedad tuberculosa reciente y todavía no sometida a tratamiento. (98, 141, 150, 180, 189, 213).

A partir de uno de los pocos gérmenes anclados en los tejidos, generalmente en el parénquima pulmonar, se produce, cuando coinciden unas condiciones biológicas adecuadas, el desarrollo vivaz de una flora homogénea, es decir, los gérmenes tienen todos la misma sensibilidad --- frente a las drogas, en tanto que no rebasen en su crecimiento un número determinado de bacilos. (Figura 7).

En cambio, cuando se traspasa esa cifra, diferente para cada droga, aparecen espontáneamente mutaciones, que en su desarrollo ulterior van a originar subpoblaciones de bacilos resistentes habitualmente a una droga. (32, 37, 87).

Se estima que la población bacilar dentro de una caverna de tamaño medio oscila aproximadamente alrede-

GRAN MASA DE GERMENES SENSIBLES
 ESCASA PROPORCIÓN DE GERMENES RESISTENTES
 DISTINTA SITUACION BIOLOGICA DE LOS GERME-
 NES EN FASE 'DURMIENTE' O NO ACCESIBLE A LOS
 FARMACOS



NECESIDAD DE UN FACTOR
 INMUNOLOGICO PARA ERRA-
 DICAR LOS ULTIMOS GER-
 MENES

FIGURA 7

PECULIARIDADES DE LA FLORA BACILAR (TOMADO DE GUERRA SANZ) "

dor de cien millones de gérmenes (10^8), en donde están con
tabilizados tanto los bacilos sensibles como resistentes.
(26, 241).

En el conjunto de bacilos se diferencian
tres sectores:

- 1).- La mayor parte de la masa bacilar está com
puesta de gérmenes sensibles.
- 2).- Una pequeña fracción formada por gérmenes
resistentes.
- 3).- Por último, algunos de los bacilos, inde--
pendientemente de su carácter biológico de
comportarse como sensibles o resistentes,
son temporalmente inaccesibles o refracta--
rios a la acción de las drogas. Estos últi
mos bacilos conocidos como persistentes, -
también serán mencionados como remanente -
bacilar.

Este remanente podría terminar por sucum--
bir, bien por la influencia de la misma te
rapeútica, (solo basta con perseverar en -
el tratamiento hasta que desaparezca la --

inaccesibilidad o el estado refractario)
o por la intervención de mecanismos inmunológicos del individuo, que son a la postre, quienes se encargan de la eliminación de los últimos supervivientes.

En el transcurso de los años se va conociendo y perfeccionando cada vez más la actuación terapéutica sobre cada uno de estos tres sectores de la población bacilar, cuya eliminación total y definitiva constituye el objetivo real de la quimioterapia.

Cada vez se acorta más el tiempo en que se obtiene la conversión del esputo, es decir, que se elimina la flora sensible y accesible a las drogas. Todo ello se debe a que las asociaciones medicamentosas son cada vez -- más bactericidas.

La figura 8 (tomada del doctor GUERRA SANZ) -- (100), es una representación de la reducción de la población bacilar por efecto de los diversos regímenes comenzando por los esquemas binarios débiles (Ison. + PAS; Iso. + Tiacetazona), en donde la reducción de la población bacilar es lenta y algunas bacterias resistentes pueden escapar a la acción de las drogas.

REDUCCION DE LA POBLACION BACILAR SEGUN EL REGIMEN TERAPEUTICO

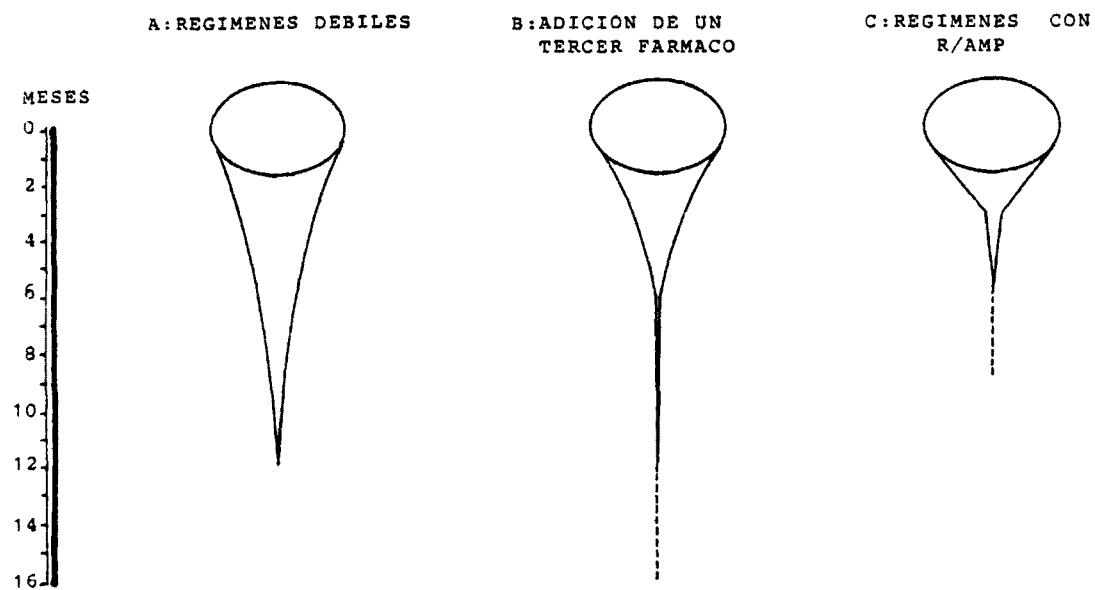


FIGURA 8

INTERPRETACION DE LA ELIMINACION DE LA FLORA BACILAR CON DISTINTAS TERAPEUTICAS. (TOMADO DE GUERRA SANZ)

La asociación temporal de una tercera droga en los dos-tres meses iniciales produce, como se aprecia en la parte central de la figura, una caída abrupta inicial de la población bacilar.

Finalmente, en los regímenes actuales con Rifampicina se produce una rápida eliminación de la población bacilar con conversión del esputo en tres o cuatro meses. (9, 40, 65, 101, 102, 174).

Todo esto nos lleva a valorar lo importante -- que es controlar la baciloscopia del enfermo tuberculoso -- para poder determinar en un momento dado si el tratamiento que estamos imponiendo al paciente es el adecuado y suficiente para atacar toda la flora bacilar que en él se encuentra.

Pero los fracasos del tratamiento no solo se encuentran ahí, es decir, en la cantidad del tratamiento, sino que en muchísimas ocasiones el tratamiento no es seguido por el paciente, lo interrumpe por "aburrimiento", -- la mayoría de las veces, y no asegura la continuidad que ahora vemos que es tan necesaria para la completa eliminación de la flora bacilar. Con arreglo a esto, el médico debe hacer comprender al paciente, que aunque su estado general -- sea excelente, el tratamiento no ha terminado y debe se---

guir hasta el final. (240).

La quimoprofilaxis con isoniácida solamente, - en personas con alto riesgo de infección, está discutida y debe valorarse el riesgo de contraer la infección que puede ser detectada a tiempo e instaurar un tratamiento adecuado precoz frente al riesgo de provocar una hepatitis -- tras el tratamiento preventivo con isoniácida de forma mantenida. (12, 52, 61, 77, 118, 215).

Lo que no discuten los autores (FOX W. MITCHINSON) (88), es la importancia del tratamiento con isoniácida en niños y adultos afectados de una primoinfección detectada mediante la prueba tuberculínica. Según estudios del British Medical Council de cada 1.000 hiperérgicos seguidos durante un periodo de treinta meses enferman de diez a doce.

No entramos en detalle, pero sí, citamos en esta exposición la necesidad de aislamiento de los pacientes contagiantes y de la importancia de que existan buenos laboratorios capaces de hacer baciloscopia directa mucho - más rápida que el cultivo, que permite disminuir el riesgo de contagio, iniciando prematuramente el tratamiento y manteniéndolo de forma eficaz. (101).

La inmunización con BCG, tras más de cincuenta años ya de su aplicación, en más de ciento setenta y cinco países, todavía no tiene un porvenir definido. (33, 79, 80, 82, 105, 137, 151, 171, 202, 220).

Su inocuidad está probada a pesar de treinta y cinco casos de muertes reconocidas por formas generalizadas que se deberían a un déficit congénito inmunológico, cuya frecuencia se estima en un caso mortal por cada millón de vacunados. (2, 43, 93, 132, 219).

Su utilización por vía intravenosa a dosis masivas en tratamientos oncológicos, tentativas de suicidio o criminales sin provocar lesiones evolutivas, lo han demostrado. (150).

Su eficacia es discutida y condiciona la confusión existente a nivel mundial en cuanto a su aplicación. Entre las diversas experiencias valorables publicadas en la literatura mundial oscila entre un cero y un ochenta - por ciento (19, 20, 28, 34, 35, 81, 153, 216, 233).

Para medir la protección que confiere la vacuna BCG sólo se dispone de la alergia tuberculínica, pero alergia e inmunidad no son siempre superponibles y no ha

sido aún confirmado que el grado de protección que confiere la vacuna sea proporcional al grado de alergia. En cambio, sí depende de las propiedades inmunizantes de la cepa vacunal.

La O.M.S. confirma la diferente potencia de las vacunas; sigue, dice, sin identificarse la mejor cepa y dosis protectora. (128, 152, 153, 192).

De todos modos, alergia e inmunidad, aunque no son totalmente superponibles son paralelas, y en la práctica se emplea el test de la alergia tuberculínica como control de la inmunidad post-vacunal. (4, 96, 223).

El test tuberculínico no se positiviza hasta pasadas seis-ocho semanas después de la vacunación. Debemos indicar también que las reacciones alérgicas vacunales detectadas por la tuberculina son generalmente distintas de las post-infecciosas. Son más pálidas, más débiles, con un halo peri-infiltrativo menor, aunque existen casos en que el explorador más entrenado no podría distinguirlas. (230).

Se aconseja emplear (SPRINGUETT) (198) dosis de 10 U. para detectar la sensibilidad tuberculínica de --

los post-vacunados. Practicando un cuti-test con bacilos - BCG muertos por el calor, se obtienen los mismos resulta-- dos que empleando la dosis citada anteriormente.

La edad de aplicación, al ser la primo-infec-- ción cada vez más tardía en la infancia, no parece que de-- ba ser muy temprana; aunque es entonces, cuando las formas de tuberculosis son más graves y con mayor morbilidad. Sí lo sería en casos de contagio evidente en su ambiente - familiar próximo. De todas formas para determinar la conve-- niencia o no de la vacunación y su edad óptima, debe con-- sultarse los datos epidemiológicos del país, o región don-- de se va a aplicar. (83, 112, 185, 186, 197, 208).

El tiempo que dura la protección de la BCG es de cinco años, aunque hay autores que afirman que podría -- persistir diez y hasta quince años con independencia de la sensibilidad tuberculínica.

Como conclusión a otros trabajos realizados so-- bre este tema tan interesante , hay quien considera que -- los efectos de la BCG en el hombre radican en disminuir o suprimir la multiplicación de los bacilos tuberculosos ó - infectantes retrasando la eclosión de la enfermedad en cin-- co o diez años. (59, 60). Todas las investigaciones eviden-- cian que la BCG no ofrece protección adecuada frente a la

tuberculosis tardía. (18, 31, 94, 160, 161, 182, 210, 232).

La quimioterapia de la enfermedad y la infección, junto con el diagnóstico tuberculínico y radiológico constituyen los modernos métodos de lucha, cuya efectividad ha logrado éxitos jamás alcanzados por la vacunación.

Frente a la actuación de estos métodos decisivos, precisa adelantar que la vacunación BCG interfiere el crucial diagnóstico tuberculínico y que, además, no puede proporcionar ayuda a los ya infectados, que son los más necesitados de protección, puesto que en ellos radica el potencial de persistencia de la endemia tuberculosa.

La quimioterapia de los infectados (quimioprofilaxis secundaria), se estima que es el único método capaz de acelerar el declive de los nuevos casos de tuberculosis originados por reactivación endógena.

Una reciente editorial de la American Review - Respiratory Diseases (96), considera que únicamente la quimioterapia de la infección administrada a todos los reactivos de la tuberculina menores de cuarenta y cinco años puede lograr en U.S.A. alcanzar el sueño dorado de eliminar la tuberculosis de esta generación.

- 69 -

Estas son las bases para una campaña de erradicación de la tuberculosis con los medios que disponemos en la actualidad, pero deben ser aplicadas con preferencia una u otra, según la prevalencia e incidencia tuberculosa de cada país, región o comunidad. (106, 113, 205).

- 70 -

II.-OBJETIVO DEL TRABAJO

El objetivo del trabajo ha sido estudiar algunas circunstancias problemáticas en relación con la prevalencia - de la tuberculosis en los niños de nuestro medio, así como investigar aspectos poco claros del diagnóstico y la profilaxis de la enfermedad.

Nos ha parecido de interés centrar este trabajo sobre tres aspectos que corresponden, a otros tantos problemas de gran importancia en la epidemiología, diagnóstico y profilaxis de la tuberculosis infantil, a saber:

- a) Estudio de la prevalencia de la tuberculosis infantil en nuestro medio.
- b) Aparición de la alergia post-vacunal tras la administración de BCG a recién nacidos.
- c) Especificidad de la prueba tuberculínica con PPD.

Para desarrollar el primero de estos puntos hemos - practicado pruebas tuberculínicas a un conjunto de niños - vacunados y no vacunados con BCG al nacer, tratando además de averiguar la influencia de la vacunación BCG al nacimiento sobre dicha prueba. Desde el punto de vista epidemiológico -

gico, estos aspectos son esenciales para adquirir una idea clara de la prevalencia de la tuberculosis infantil.

En segundo lugar, hemos estudiado la aparición del viraje tuberculínico en recién nacidos vacunados con BCG, de forma que podamos constatar el momento de la conversión tuberculínica y el porcentaje de casos en los que aparece. La idea que nos ha guiado para estudiar estos extremos no ha sido otra que valorar las posibilidades de protección de niños vacunados con BCG al nacimiento, aunque como ya diremos más adelante, el procedimiento no está exento de crítica.

Finalmente, la tercera parte de nuestro trabajo trata, como hemos dicho, de estudiar la especificidad de la prueba tuberculínica con PPD, para lo cual hemos comparado las positividades cutáneas obtenidas con PPD y el test de transformación linfoblástica de los linfocitos de estos mismos niños utilizando como antígenos la PPD y el BCG. De este modo podemos valorar más adecuadamente y dar su verdadero sentido a la respuesta cutánea que obtengamos con la administración de tuberculina.

Seguidamente se detalla la sistemática que hemos seguido en cada una de las líneas de nuestro estudio.

- 73 -

III.- MATERIAL, METODOS Y RESULTADOS

ESTUDIO DE LA PRUEBA TUBERCULINICA EN NUESTRO MEDIO.
PREVALENCIA DE LA ENFERMEDAD E INFLUENCIA DE LA VA-
CUNACION BCG.

Realizamos el estudio en la Policlínica de
Pediatria del Hospital Clínico de San Carlos en los me
ses de noviembre y diciembre 1979, enero, febrero, mar
zo y abril 1980.

Integraba la muestra un total de 903 niños
de edades comprendidas entre 0 y 14 años, que fueron -
llevados a consulta por diversos motivos: dolor abdomi
nal, cefaleas, crisis convulsivas, trastornos de con -
ducta, estreñimiento, soplo cardíaco, hernias, criptor
quidia, enuresis, etc...

Se excluyeron para nuestro trabajo los ni-
ños con patología infecciosa reciente, y tratamiento -
corticoide o drogas con efecto inmunosupresor en los -
dos meses previos a la encuesta.

La distribución de la muestra, según estuvieran o no vacunados con BCG, fue la siguiente (Tabla I)

TABLA I.- DISTRIBUCION DE LA MUESTRA.

BCG		GRUPOS DE EDADES							
		(años)							
AL NACER	0-1	1-2	2-4	4-6	6-8	8-10	10-12	>12	TOTAL
NO	12	31	58	54	37	30	14	12	248
SI	36	54	131	164	116	49	36	21	607
(?)	0	0	0	2	3	23	18	7	48

A todos los niños se les aplicó la prueba intradérmica de Mantoux con 10 U. PPD (LLORENTE 0,1 ml.) y la lectura se realizó a las 72 horas expresando el resultado en milímetros de induración.

Como forma usual de trabajo a partir de los datos obtenidos se ha utilizado el cálculo de porcentajes. El estu-

dio comparativo de los resultados de los valores de las frecuencias en los distintos modelos se hizo de la forma siguiente:

-Muestras grandes $n > 100$, con frecuencias alejadas de 0 y 1: distribución normal, (122)

$$t = \frac{dp}{Sdp} = \frac{\frac{r_1}{n_1} - \frac{r_2}{n_2}}{\sqrt{p(1-p)\left(\frac{1}{n_1} + \frac{1}{n_2}\right)}} \quad \begin{array}{l} t > 2 \text{ seguridad } 95\% \\ t > 2,6 \text{ seguridad } 99\% \end{array}$$

-Muestras pequeñas o frecuencias vecinas a 0 y 1: distribución binomial, (122)

a) Se busca unos pares de valores α_1 y α_2 , tales que:

$$\left| \frac{\alpha_1}{n_1} - \frac{\alpha_2}{n_2} \right| \geq \left| \frac{a_1}{n_1} - \frac{a_2}{n_2} \right|$$

b) La probabilidad de que las dos muestras contengan respectivamente α_1 y α_2 es:

$$p\left(\frac{\alpha_1}{n_1}, \frac{\alpha_2}{n_2}\right) = \frac{C_{n_1}^{\alpha_1} \times C_{n_2}^{\alpha_2}}{C_{n_1 + n_2}^{\alpha_1 + \alpha_2}}$$

El valor para esta probabilidad nos indicará si la diferencia de frecuencias en las muestras examinadas es o no significativa.

En las Tablas II y III vemos la distribución de los resultados según las edades en los dos grupos, vacunados y no vacunados con BCG.

TABLA II

RESPUESTA A INTRADERMOREACCION CON PPD.

A) NO VACUNADOS CON BCG.

EDADES (años)									
RESPUESTA	0-1	1-2	2-4	4-6	6-8	8-10	10-12	> 12	TOTAL
NEGATIVA	12	31	55	49	34	26	10	9	226
DUDOSA	0	0	0	1	1	3	1	0	6
POSITIVA	0	0	2	1	0	0	1	1	5
HIPERERGICA	0	0	1	3	2	1	2	2	11

»

TABLA III

RESPUESTA A INTRADERMORREACCION CON PPD.

B) VACUNADOS CON BCG.

EIDADES (años)									
RESPUESTA	0-1	1-2	2-4	4-6	6-8	8-10	10-12	> 12	TOTAL
NEGATIVA	10	22	70	106	81	31	22	14	356
DUDOSA	14	14	27	28	18	10	9	2	122
POSITIVA	12	18	31	27	14	6	3	2	113
HIPERERGICA	0	0	3	3	3	2	2	3	16

Seguidamente en las Tablas IV y V, expresamos --
estos resultados en porcentajes, lo que nos facilitará el -
estudio comparativo entre los dos grupos y su significación
estadística.

TABLA IV

RESPUESTA A INTRADERMOREACCION CON PPD.

A) NO VACUNADOS CON BCG.

GRUPOS DE EDADES (años)

RESPUESTA	0-1	1-2	2-4	4-6	6-8	8-10	10-12	>12
NEGATIVA %	100	100	94	90	92	87	72	75
DUDOSA %	--	--	--	2	3	10	7	--
POSITIVA %	--	--	4	2	--	--	7	8
HIPERG. %	--	--	2	6	5	3	14	17

TABLA V
RESPUESTAS A INTRADERMOREACCION CON PPD.

B) VACUNADOS CON BCG.

GRUPOS DE EDADES (años)

RESPUESTA	0-1	1-2	2-4	4-6	6-8	8-10	10-12	>12
NEGATIVA %	27	41	53	65	70	62	61	67
DUDOSA %	38	26	21	17	16	21	25	10
POSITIVA %	33	33	24	16	12	12	9	10
HIPERG. %	--	--	2	2	3	4	6	14

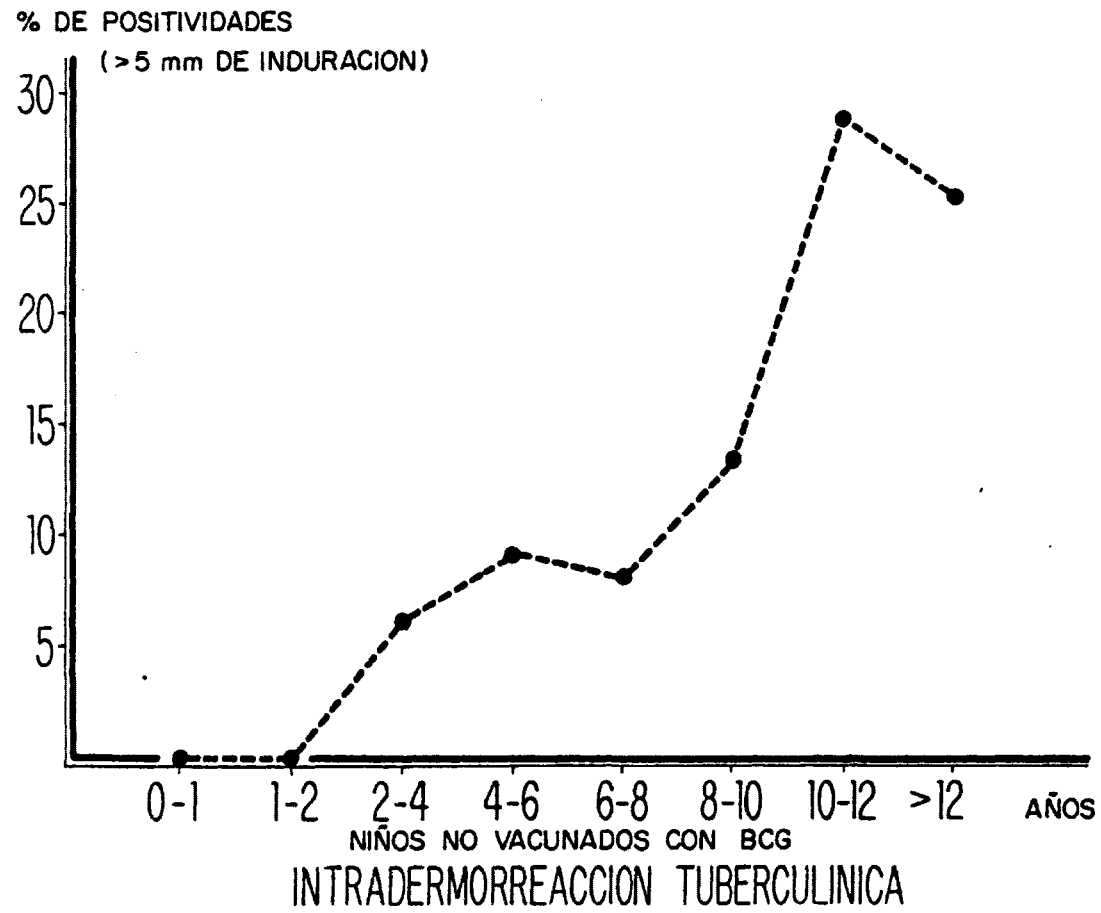
A continuación hemos representado las curvas de los porcentajes de positividades antes indicadas.

En el grupo de niños no vacunados con BCG. (figura (9), hemos incluido entre las positividades aquellas - que en teoría pudieran ser dudosas, de forma que los porcentajes comprenden todos los niños con respuesta tuberculínica superior a 5 mms. de induración. Dado que se trata de niños no vacunados, hemos preferido hacerlo así, --- puesto que la positividad dudosa es probable que se corresponda con una infección más o menos antigua, como trataremos de explicar más adelante en el comentario de los resultados.

En la figura 10 están representados los porcentajes de positividades del grupo de los niños vacunados, según los diferentes grupos de edades. En este caso - hemos considerado sólo las positividades indudables, es -- decir, superiores a 9 mms. de induración en la prueba tuberculínica.

Uno de los aspectos de mayor interés en la epidemiología de la enfermedad, y que suscita opiniones más -- contradictorias, se deriva de la influencia de la BCG al na

FIG. 9



NIÑOS VACUNADOS CON BCG. INTRADERMOREACCION TUBERCULINICA

% DE POSITIVIDADES (>9m.m. DE INDURACION)

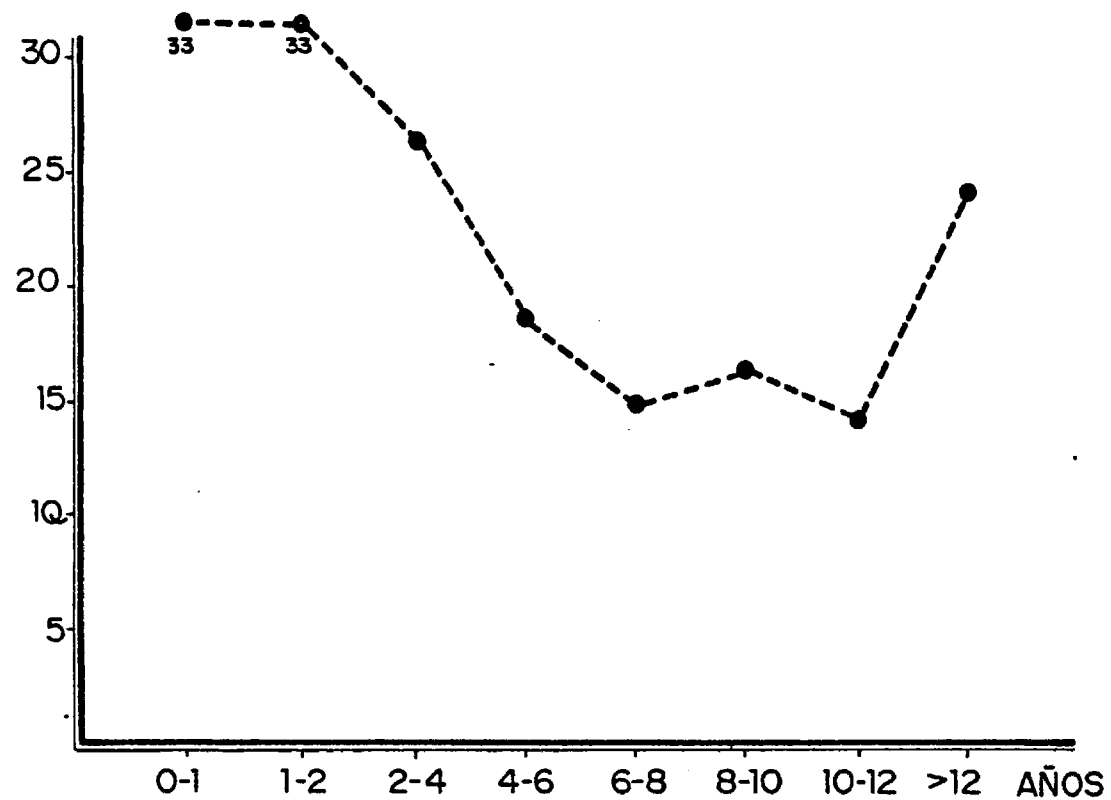


FIG. 10

cimiento sobre la respuesta a la prueba tuberculínica.

Tratando de precisar estos aspectos en nuestra muestra, hemos estudiado las respuesta tuberculínicas dudosas, positivas, e hiperérgicas, en niños vacunados y no vacunados, y a diferentes edades.

En primer lugar, hemos valorado las respuestas - positivas dudosas (5 - 9 mms.), tratando de relacionarlas o no con una vacunación previa, en dos grupos de niños (vacunados y no vacunados) que se detallan en la TABLA VI.

TABLA VI

INTRADERMOREACCION CON RESPUESTAS DE 5 A 9 mm.

	Grupos de edades (años)							
	0-1	1-2	2-4	4-6	6-8	8-10	10-12	>12
NO BCG								
n	12	31	58	54	37	30	14	12
RESPUESTA 5 a 9 mm.	0	0	0	1	1	3	1	0
%	0	0	0	2	3	10	7	--

BCG SI

n	36	54	131	164	116	49	36	21
RESPUESTA 5 a 9 mm.	14	14	27	28	18	10	9	2
%	38	26	21	17	16	21	25	10
v.t.	--	--	--	2,87	2,06	1,93	--	--

T_v 99% = 2,6 95% = 2

Expresando estos resultados gráficamente, vemos en la figura 11 que los niños no vacunados tienen muy pocas respuestas consideradas como dudosas, en cambio, en los vacunados este porcentaje aumenta mucho y la diferencia entre estas dos curvas es estadísticamente significativa para una $p < 0,01$ hasta la edad de 4-6 años y para una $p < 0,05$ hasta la edad de 6-8 años.

De igual modo que hemos procedido con las respuestas dudosas, estudiamos con los niños de respuesta positiva (>9 mms.), comparando el grupo de los no vacunados con el de vacunados con BCG al nacimiento. (Tabla VII).

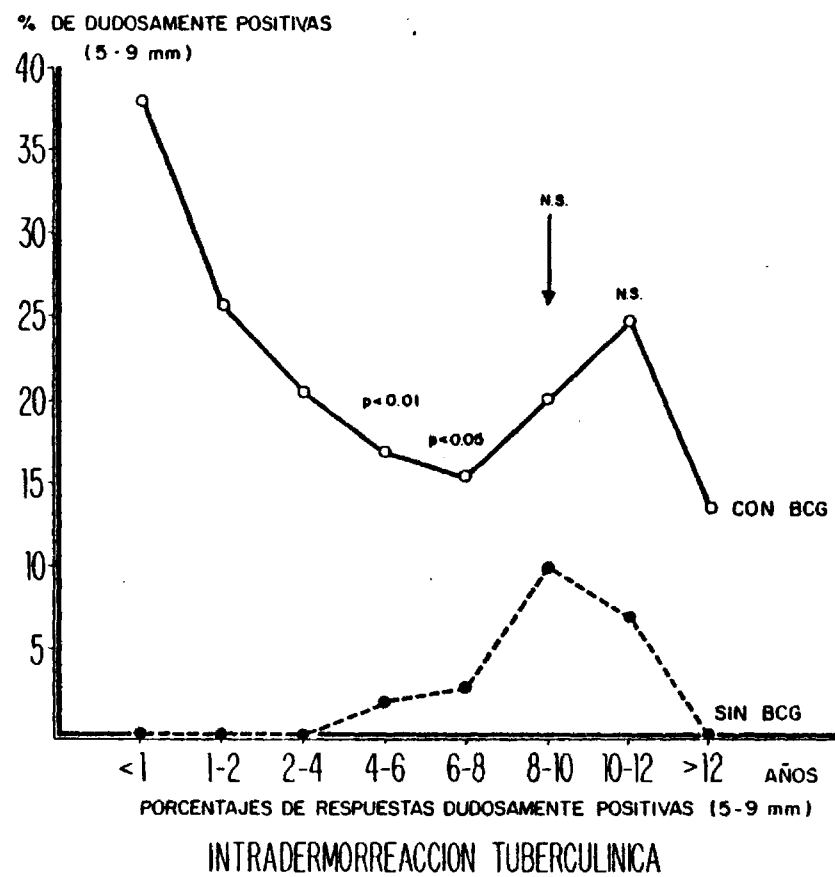


FIG. 11

TABLA VII

INTRADERMORREACION CON RESPUESTA > 9 mm.								
Grupos de edades (años)								
	0-1	1-2	2-4	4-6	6-8	8-10	10-12	>12
BCG NO								
n	12	31	58	54	37	30	14	12
RESPUESTA >9 mm.	0	0	3	4	2	1	3	3
%	0	0	5	8	6	4	22	25
BCG SI								
n	36	54	131	164	116	49	36	21
RESPUESTA >9 mm.	12	18	34	30	17	8	5	5
%	33	33	26	18	15	17	14	24
v.t.	--	--	3,4	2,77	1,49	1,77	0,66	0,26
T _v	--	99% = 2,6		99% = 2,6				

Representando gráficamente estos resultados en la figura 12 observamos que en niños vacunados existe un porcentaje relativamente alto de respuestas positivas en los dos primeros años de vida, que va decreciendo hasta los seis años, para luego ascender de nuevo.

En los no vacunados, las positivities son nulas los tres primeros años y luego se elevan. La diferencia entre estas dos curvas es estadísticamente significativa hasta la edad de seis años para $p < 0,01$ y a partir de ahí deja de haber diferencia estadística pudiendo considerarse las dos curvas semejantes.

Finalmente, hemos estudiado también, las respuestas hiperérgicas (>14 mms.) sobre el conjunto de respuestas positivas indudables (>9 mms.) obteniendo los resultados que figuran en la tabla VIII.

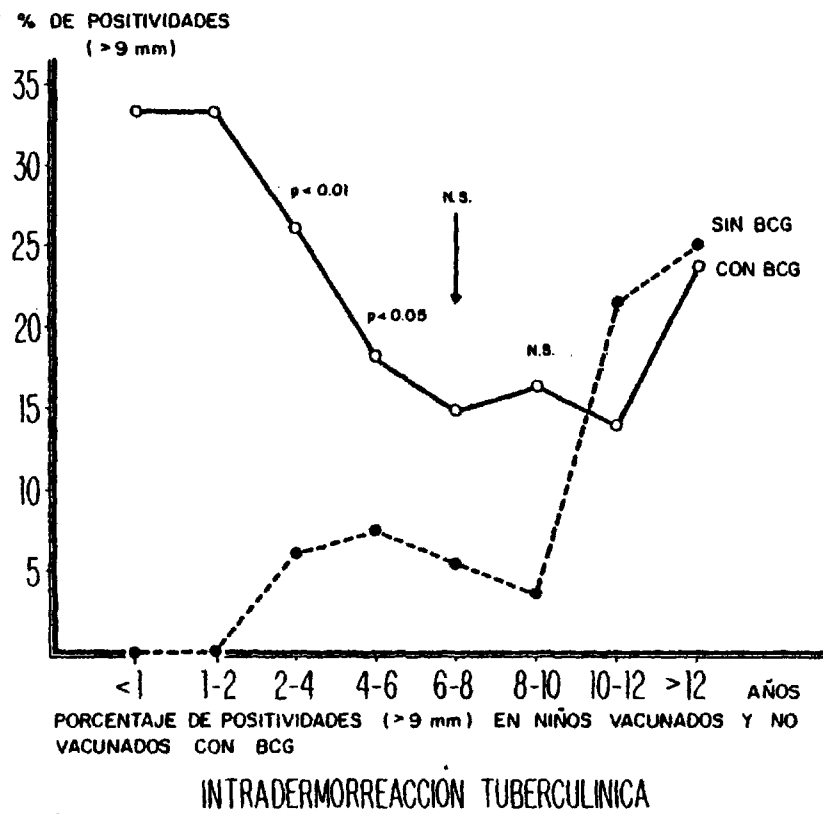


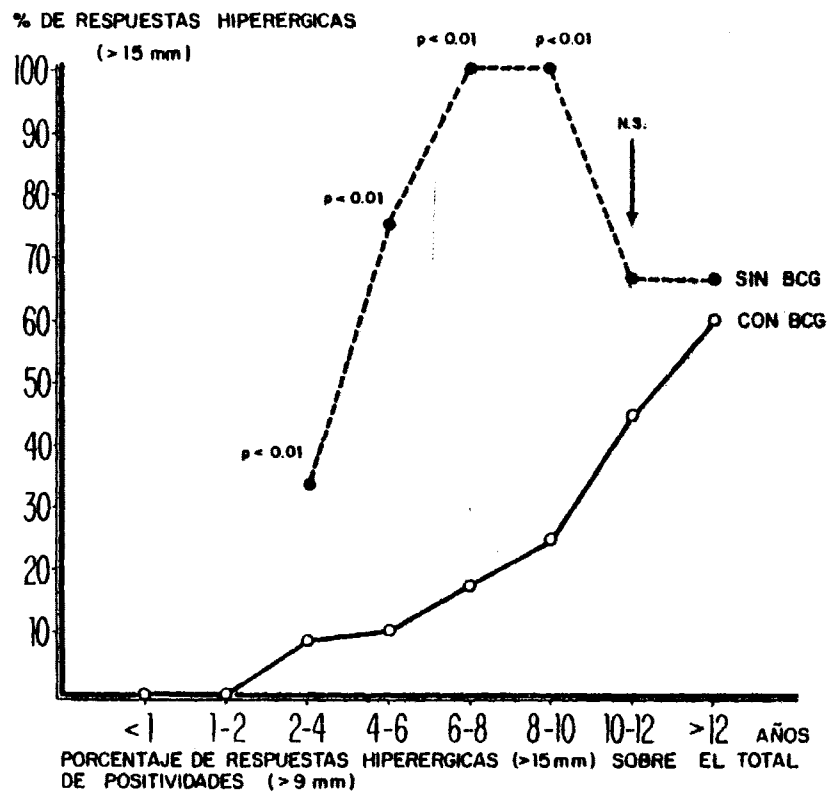
FIG. 12

TABLA VIII

RESPUESTAS HIPERERGICAS (> 14 mms.) SOBRE EL TOTAL DE POSI
TIVIDADES (> 9 mms.).

	Grupos de edades (años)							
	0-1	1-2	2-4	4-6	6-8	8-10	10-12	>12
<hr/>								
NO BCG								
n	0	0	3	4	2	1	3	3
HIPERERGICOS	0	0	1	3	2	1	2	2
%	0	0	34	75	100	100	67	67
<hr/>								
BCG SI								
n	12	18	34	30	17	8	5	5
HIPERERGICOS	0	0	3	3	3	2	2	3
%	0	0	9	10	18	25	40	60
v.p.	--	--	0,01	0,01	0,01	0,01		

Representando gráficamente los anteriores resultados en la figura 13, puede apreciarse que las respuestas hiperérgicas en los no vacunados son muy superiores hasta la edad de 10 años con respecto a los vacunados. La diferencia es estadísticamente significativa para una $p < 0,01$ hasta dicha edad.



INTRADERMORREACCION TUBERCULINICA

FIG. 13

VACUNACION BCG EN EL RECIEN NACIDO. MOMENTO DE APARICION Y
FRECUENCIA DEL VIRAJE TUBERCULINICO.

Hemos estudiado un conjunto de niños nacidos - en los servicios de Obstetricia y Ginecología del Hospital Clínico de San Carlos que fueron vacunados con BCG al tercer día de vida. La vacunación fue efectuada por personal cualificado del Ministerio de Sanidad, con inyección intradérmica de 1 dosis BCG (Ibys, 0,1 ml) siguiendo el procedimiento habitual para la vacunación sistemática de los recién nacidos en centros hospitalarios. Iniciamos el estudio sobre un total de 78 niños, que disminuyeron a 54 en la primera revisión y 32 a la segunda.

La primera revisión se realizó entre el segundo y tercer mes de vida y la segunda, entre el quinto y sexto mes. En cada una de ellas se preguntó a la madre los cambios que hubiera percibido en la zona de la vacuna en cuanto a tumoración, supuración y signos inflamatorios; nosotros exploramos la zona de la vacuna, palpando cuidadosamente, además de la cicatriz, si la hubiera, la existencia o no de adenopatías supraclaviculares o axilares.

Despues de la exploración, se aplicó la prueba de Mantoux, con 5 U. PPD (Llorente 0,1 ml.), en el brazo opuesto al de la vacuna. La lectura se expresó en milímetros de induración a las 72 horas de inyectada la tuberculina.

La distribución de la muestra se resume en la tabla IX.

TABLA IX

DISTRIBUCIÓN DE LA MUESTRA

	RECIEN NACIDOS VACUNADOS	PRIMERA REVISION (2-3 mes)	SEGUNDA REVISION (5-6 mes)
n	78	54	32
%	100	69	41

Valoramos la reacción producida por la vacuna -- BCG, subdividiéndola en pápula, pápula y supuración, y existencia de adenopatía satélite.

En la Tabla X se recogen las lesiones post-vacunales que observamos en la primera revisión de los niños.

TABLA X
ESTADO DE LA CICATRIZ POST-VACUNAL

	n	%
NO SEÑAL	10	18
PAPULA	29	54
PAPULA + SUPURACION	15	28
ADENOPATIAS	0	-

El grupo de 54 niños que revisamos por primera vez entre el segundo y tercer mes de vida practicamos prueba tuberculínica, cuyos resultados se expresan en la Tabla XI.

TABLA XI
RESULTADOS DE LA PRUEBA TUBERCULINICA ENTRE EL 2ºY 3º MES

	n	%
MENOS DE 5 mms.	41	76
DE 5 A 9 mms.	10	18,5
MAS DE 9 mms.	3	5,5

En la segunda revisión pudimos estudiar sólo 32 niños. En este momento entre el quinto y sexto mes de vida, las lesiones postvacunales que encontramos fueron - las expresadas en la Tabla XII

TABLA XII

ASPECTO DE LA VACUNA BCG ENTRE EL 5°- 6°MES DE VIDA

	n.	%
NO TENIAN SEÑAL	5	16
PAPULA	15	47
PAPULA QUE SUPURO	12	37
ADENOPATIAS	0	-

En este mismo grupo practicamos prueba tuberculínica, cuya lectura realizada a las setenta y dos horas arrojó los resultados que se detallan en la Tabla XIII.

TABLA XIII

RESULTADOS DE LA PRUEBA TUBERCULINICA ENTRE EL 5° - 6° MES.

	n.	%
MENOS DE 5 mms.	15	47
DE 5 a 9 mms.	10	31
MAS DE 9 mms.	7	22

Si valoramos los resultados de la prueba tuberculínica obtenidos en ambas revisiones, podemos observar que quince de los niños, es decir, un 47 % de los que fueron estudiados en las revisiones, presentaron intradermoreacción negativa con induración inferior a 5 mms. Once niños (un 34%), mostraron en ambas revisiones prueba tuberculínica de 5 o más milímetros .

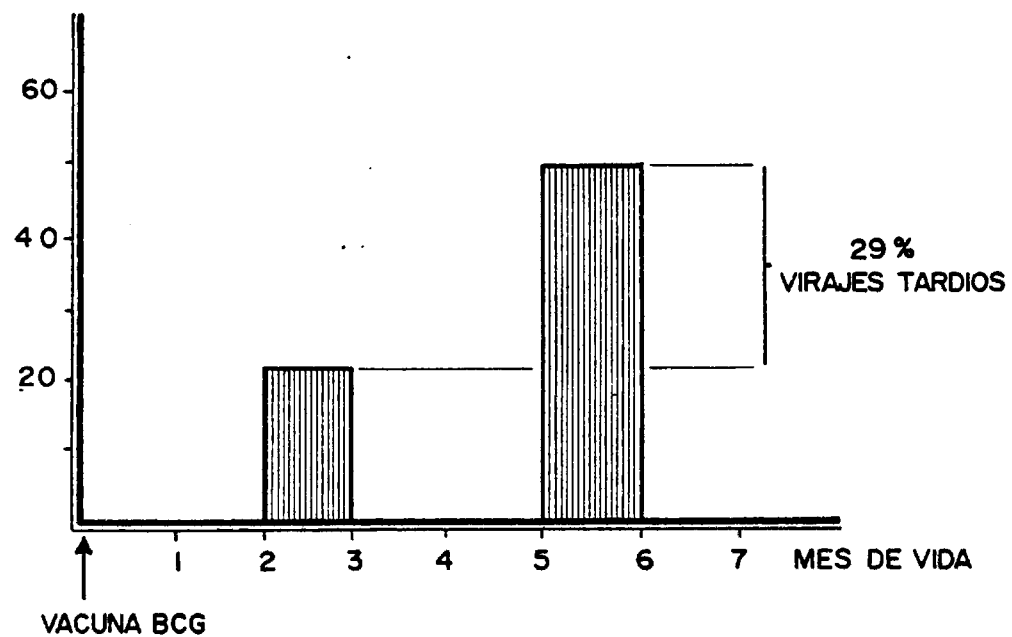
En seis casos, que habían presentado prueba tuberculínica negativa en la primera revisión, se positivizó dicha prueba en la segunda revisión, lo que supone que un 19 % de los niños presentaron una conversión tuberculí-

nica entre el quinto y el sexto mes de vida.

Si sumamos el total de positividades encontramos 17 niños (53%) que presentaron una prueba tuberculínica con respuesta mayor de 5 mms. de induración, a pesar de que 27 (84%), tenían algún tipo de señal correspondiente a la cicatriz post-vacunal. Quince niños (47%) no habían desarrollado todavía ningún tipo de alergia tuberculínica entre el quinto y sexto mes de vida.

La representación gráfica de estos resultados se expresa en la figura 14.

% RESPUESTA > 5 m.m. de induración



RESPUESTA TUBERCULINICA 5 m.m. EN LACTANTES
VACUNADOS CON BCG AL NACER.

FIG. 14

CORRELACION ENTRE RESPUESTA "IN VIVO" A PPD, E "IN VITRO"
A PPD Y BCG, EN NIÑOS VACUNADOS Y NO VACUNADOS CON BCG AL
NACER.

En el trabajo que realizamos a continuación,
hemos intentado buscar la posible correlación entre la in
tensidad de la respuesta tuberculínica cutánea de niños -
vacunados y no vacunados al nacer con BCG, y la respuesta
blastogénica del cultivo de linfocitos estimulados con -
BCG o PPD, obtenidos de sangre periférica de esos niños.

Se pretende averiguar la potenciación o re -
clutamiento para la transformación blástica de aquella -
subpoblación linfocitaria sensibilizada específicamente -
contra la BCG, y conocer si esta respuesta es comparable
a la que induce la PPD. La duda estriba en saber si la -
respuesta a la prueba tuberculínica PPD traduce "toda" la
respuesta del organismo frente a la BCG, lo que no ha po-
dido ser hasta ahora totalmente comprobado. Cabría la po-
sibilidad de que esta respuesta a PPD fuera menos intensa
que la lograda con BCG, quizás por tratarse de un antíge-
no menos específico en el caso de los niños vacunados.

Las pruebas inmunológicas que detallamos a continuación fueron realizadas en el Instituto Nacional de Oncología del Hospital Clínico de San Carlos por el Dr. C. -TOME con quien colaboramos bajo la dirección del Dr. S. PEREZ CUADRADO.

Como forma usual de trabajo a partir de los datos obtenidos se han utilizado los parámetros estadísticos habituales: media aritmética, desviación típica y error estándar de la media, que definen los resultados estadísticos descriptivos (122).

El estudio comparativo de los resultados de las medias aritméticas en los distintos modelos de muestras se hizo de la forma siguiente:

-Muestras grandes $n > 30$, t de Student, (122)

$$t = \frac{m_1 - m_2}{\sqrt{\frac{\sigma_1^2}{n_1} + \frac{\sigma_2^2}{n_2}}}$$

$t > 2$ seguridad 95%
 $t > 2,6$ seguridad 99%

- Muestras pequeñas $n < 30$, t de Student, (122)

$$T_v = \frac{m_1 - m_2}{\sqrt{\frac{n_1 \sigma_1^2 + n_2 \sigma_2^2}{n_1 + n_2 - 2} \left(\frac{1}{n_1} + \frac{1}{n_2} \right)}}$$

Los límites de los valores de t correspondientes a los coeficientes habituales 95% y 99% son en este caso unos valores de T_v que depende del número de grados de libertad $v = n_1 + n_2 - 2$, cuyos límites se encuentran en la tabla del parámetro t para diferentes valores de v , cuya cifra obtenida para cada caso está recogida en las tablas de los resultados a lo largo de la exposición.

Durante los meses de marzo, abril, mayo y junio del año 81 se recogieron muestras de sangre de 51 niños ingresados en el hospital Clínico de San Carlos.

(Tabla XIV)

TABLA XIV.- DISTRIBUCION DE LA MUESTRA.

VACUNADOS CON BCG AL NACER	GRUPOS DE EDADES (años)		TOTAL
	4-8	9-13	
SI	18	16	34
NO	13	4	17

Estos niños tenían edades comprendidas entre 4 y 13 años, y presentaban patología diversa, excluida la infecciosa, intervenciones quirúrgicas recientes, tratamientos con inmunosupresores o corticoides o que padecieron sarampión, varicela, gripe, o exantemas víricos en los dos meses anteriores al estudio.

Todos recibieron inoculación intradérmica -- con 10 U. PPD., leyéndose la prueba a las 48 y 72 horas, valorándose la respuesta en milímetros de induración.

Seguidamente se extrajeron 10 cc. de sangre lavada con heparina para los estudios inmunológicos. Estos estudios comprendieron: sistemático de sangre, proteíno-grama, inmunoglobulinas, complemento C_3 y C_4 y cultivos de linfocitos in vitro con estimulación con BCG en diversos modelos que quedan resumidos en la Tabla XV.

TABLA XV

MODELOS DE CULTIVOS DE LINFOCITOS REALIZADOS

MODELO	LINFOCITOS 10 ⁶	MEDIO DE CULTIVO	TIEMPO DE INCUBAC. (días)	ACTIVADORES PHA	INCORPOR. PPD/BCG
M	2	TC - 199	3	SI	NO/NO
N	"	"	"	"	SI/NO
P	"	"	"	"	NO/SI
M'	"	"	5	"	NO/NO
N'	"	"	"	"	SI/NO
P'	"	"	"	"	NO/SI
Mo	"	"	"	NO	NO/NO
No	"	"	"	"	SI/NO
Po	"	"	"	"	NO/SI

El volumen de sangre total heparinizada necesario para sembrar 2×10^6 linfocitos ha oscilado entre 0,46 y 1,98 ml. con una media de 1,05 ml.

Las cantidades de PHA, PPD y BCG incorporadas, fueron ajustadas en cultivos previos como las más efectivas por cultivo:

PHA (Difco)..... 0,05 mls.

PPD (Llorente 10 U.).. 0,05 mls.

BCG (Ibys)..... 0,05 mls.

Puede observarse una ligera diferencia de plasma sembrado entre unos cultivos y otros, pero a juzgar por los resultados de las pruebas previas efectuadas variando el volumen de plasma autólogo incorporado, no parece que ello suponga, en estos casos de niños sin enfermedades crónicas ni malignas, efecto alguno apreciable.

La determinación de inmunoglobulinas se efectúa mediante técnica de inmunodifusión radial en placas de agarosa (Kallestad), así como las valoraciones de C_3 u C_4 (Boehring). El proteinograma se realizó por electroforesis en acetato de celulosa.

Los resultados de este estudio se exponen a -
continuación:

De los 17 niños incluidos en el estudio no va
cunados con BCG al nacer, ninguno dió positividad al Man--
toux. (Tabla XVI)

Mientras que de los 34 vacunados se obtuvo una
respuesta tuberculínica en 10 (29,4%), que se distribuye -
en dudosa en 4 (11,7%); positiva en 3 (8,8%); e hiperérgica
en 3 (8,8%).

TABLA XVI

RESPUESTA AL MANTOUX.

TIPO	BCG AL NACER						NO BCG	
	4-8 años		9-13 años		Total		Total	
	n	%	n	%	n	%	n	%
NEGATIVA	13	72,3	11	65,6	24	70,6	17	100
DUDOSA	2	27,7	2	34,4	4	29,4	0	0
POSITIVA	2		1		3		0	
HIPERERGICA	1		2		3		0	

La separación en grupos por edades no ofrece cambio alguno significativo en la distribución de los resultados y en adelante prescindiremos de ella; del mismo modo, agruparemos los casos dudosos, positivos e hiperérgicos en un solo grupo de positivos por razón de la muestra demasiado reducida.

En cuanto a la respuesta blastogénica en los cultivos de linfocitos en sangre periférica, observamos en primer lugar, en los modelos Mo, No, y Po (Cultivos -- sin estímulo PHA , aunque sí por la PPD. o BCG.), que no aparece un estímulo blastogénico suficiente (Tabla XVII), estímulo que al traducirse en blastos tras el cultivo, llamaremos en adelante índice de inmunocompetencia (IIC).

TABLA XVII

IIC EN LOS MODELOS Mo, No, Po (5 días sin PHA)

CASOS	IIC	IIC-PPD	IIC-BCG
n	19	19	19
n'	4	6	9
\bar{x}'	3,9	5,3	4,3

IIC. = índice de inmunocompetencia.

n. = casos estudiados.

n' = casos con algún resultado positivo en el rendimiento -
de blastos.

\bar{x}' = media de blastos obtenidos ($\times 10^4$) en los cultivos, re-
ferida a los casos positivos exclusivamente.

Como contrapartida se obtiene un aumento en el --
rendimiento de macrófagos, que da un valor de (P) marcada--
mente positivo sobre todo si, tomando en cuenta los culti--
vos con estímulo PHA y sus cultivos paralelos sin PHA, nos
referimos a los modelos de cultivos con BCG (Tabla XVIII),
si bien la diferencia entre los cultivos con BCG y aquellos

sin coadyuvante estimulante no es apreciable (v. $p < 0,01$ - $y < 0,02$).

TABLA XVIII

RECUPERACION DE MACROFAGOS EN LOS CULTIVOS DE 5 DIAS

	SIN ESTIMULO		PPD		BCG	
	M'	Mo	N'	No	P'	Po
n	45	20	47	21	49	21
$\bar{x} \pm SE$	55 ± 6	87 ± 14	55 ± 6	74 ± 8	44 ± 5	80 ± 11
v.p.	$< 0,02$		$< 0,03$		$< 0,01$	

* Cifras x 10^4 blastos/cultivo

La potenciación del IIC-PHA al añadir a los -
cultivos PPD o BCG, en los modelos de 3 y 5 días, (Tabla -
XIX), nos da unos valores de $p < 0,08$ y $0,03$ en los modelos
de 3 días que indican una clara potenciación de los culti-
vos con PHA-PPD sobre los PHA, aún superior si considera--
mos los cultivos de PHA-BCG sobre los de PHA.

Esto no ocurre en el modelo homólogo de 5 días
($p < 0,19$ y $0,12$)

TABLA XIX

ESTUDIO COMPARATIVO DE LOS IIC (IIC-PHA, IIC-PHA+PPD, IIC-
PHA+BCG) en los modelos de 3 y 5 días.

	MODELO DE 3 DIAS			MODELO DE 5 DIAS		
	M	N	P	M'	N'	P'
n	26	35	36	46	48	49
$\bar{x} \pm SE^*$	65 \pm 10	88 \pm 9	93 \pm 9	84 \pm 9	96 \pm 8	99 \pm 8
v.p	<0,08		<0,03	<0,19	<0,12	

* 10^4 blastos rendidos en los cultivos



- 112 -

Es necesario investigar si algún grupo dentro del total de casos es el que motiva esta potenciación de cultivos.

Así en la tabla XX, vemos que los niños vacunados con BCG al nacer y con Mantoux(+)son los que manifiestan mayor elevación en la media de los blastos obtenidos en los cultivos estimulados con PPD y BCG (N y P).

TABLA XX

ESTUDIO DE LOS IIC EN LOS MODELOS DE 3 A 5 DIAS SEGUN LA RESPUESTA AL MANTOUX

A) MODELO DE 3 DIAS

	BCG AL NACER						NO BCG		
	MANTOUX (+)			MANTOUX (-)			MANTOUX (-)		
	M	N	P	M	N	P	M	N	P
n	3	6	6	13	17	17	9	12	12
$\bar{x} \pm SE$	50 [±] 15	117 [±] 18	143 [±] 22	63 [±] 12	83 [±] 16	83 [±] 13	80 [±] 20	81 [±] 13	84 [±] 12
v.t.		2,09	2,52		0,98	0,85		--	--
T _v 95%		2,36	2,36		2,05	2,05			

B) MODELO DE 5 DIAS

	BCG AL NACER						NO BCG		
	MANTOUX (+)			MANTOUX (-)			MANTOUX (-)		
	M'	N'	P'	M'	N'	P'	M'	N'	P'
n	10	10	10	22	23	23	13	15	16
$\bar{x} \pm SE$	95 [±] 22	108 [±] 16	102 [±] 17	84 [±] 13	93 [±] 12	112 [±] 12	83 [±] 15	94 [±] 15	82 [±] 14
v.t.		0,46	0,23		0,49	1,56		--	--
T _v 95%		2,10	2,10		2,09	2,09		--	--

Esta elevación sería de por sí muy significativa si el número de casos estudiados fuera suficiente, pues el valor de (t) es 2,09 y 2,52 respectivamente para este -- grupo.

Es más, el reducido número de casos válidos para el estudio nos llevó a ampliarle con otros diez casos escogidos entre los niños vacunados al nacer con Mantoux (+) para comprobar si se mantenía esta tendencia.

TABLA XXI

AMPLIACION EN 10 CASOS DEL GRUPO MANTOUX (+) Y CON BCG AL NACER DE LA TABLA XX.

	3 DIAS			5 DIAS		
	M	N	P	M'	N'	P'
n	13	16	16	20	20	20
$\bar{x} \pm SE$	81 \pm 18	117 \pm 20	116 \pm 17	72 \pm 13	94 \pm 12	110 \pm 23
v. t.		1,12	1,36		1,14	1,37
T _v 95%		2,06	2,06		2	2

Según comprobamos en la Tabla XXI, la potenciación de los cultivos con PPD y BCG tanto en los modelos de 3 días como en los de 5 días, existe aunque las diferencias de las medias encontradas con referencia a los modelos M y M' (sin estímulo de PPD o BCG), no son en este caso significativas; es más, comprobamos que la anterior significación observada en la Tabla XX para el grupo Mantoux (+) modelo 3 - días ha perdido su valor reduciéndose de 2,09 a 1,12 y de - 2,52 a 1,36 al ampliar los casos.

Sin embargo, pueden apreciarse dos cosas: en - primer lugar que esta diferencia de medias marca una tendencia bastante evidente de aumento del reclutamiento de linfocitos en los cultivos al estimularse con PPD o BCG y, por - otra parte, segundo que tal reclutamiento es ligeramente superior en el modelo de BCG sobre el de PPD, si bien esta - diferencia está aún más lejos de ser estadísticamente significativa.

Añadimos a continuación otras determinaciones estudiadas en estos niños con el fin de destacar los casos que pudieran ser aberrantes para el estudio por sus condiciones peculiares de inmunodeficiencia en cuanto a sus inmunoglobulinas y valores de las fracciones C_3 y C_4 del complemento.

En este sentido se han determinado a todos los niños los valores de C_3 y C_4 , así como los valores del proteinograma cuyos resultados se exponen a continuación en -- las tablas XXII, XXIII, XXIV, XXV, XXVI, XXVII.

TABLA XXII

VALORES DEL PROTEINOGRAMA

	Proteínas totales	alb.	α_1	α_2	β	γ
n	49	49	48	49	49	48
$\bar{x} \pm SE^*$	7,1 \pm 0,06	3,5 \pm 0,05	0,2 \pm 0,01	0,98 \pm 0,3	1,03 \pm 0,25	1,2 \pm 0,04

* grs/dl.

A continuación mostramos un estudio más detallado de estos valores desglosándolos en los grupos objeto de este trabajo:

TABLA XXIII

ESTUDIO COMPARATIVO DE LOS VALORES DEL PROTEINOGRAMA SEGUN
LA RESPUESTA AL MANTOUX

A) PROTEINAS TOTALES

	BCG AL NACER		NO BCG
	MANTOUX +	MANTOUX -	MANTOUX -
n	10	22	16
$\bar{x} \pm SE$	6,9 \pm 0,15	7,1 \pm 0,8	6,99 \pm 0,13
V.T.		1,05	0.18
T _v 95%		2,0	2,06

B) GAMMAGLOBULINAS

	BCG AL NACER		NO BCG
	MANTOUX +	MANTOUX -	MANTOUX -
n	10	22	16
$\bar{x} \pm SE$	0,99 \pm 0,09	1,21 \pm 0.04	1,2 \pm 0,05
v.t.		2,0	1,90
T _v 95%		2,0	2,06

Nos llama la atención en la Tabla XXIII, que - las gammaglobulinas en el grupo de Mantoux(+)son significativamente inferiores en su conjunto a los niños con Mantoux(-) tanto vacunados como no vacunados al nacer, no habiendo diferencia entre estos dos últimos grupos.

En las tablas XXIV, XXV, XXVI, XXVII vemos que tal diferencia de valores existe de una manera significativa en las tres inmunoglobulinas estudiadas Ig M, Ig G, e Ig A.

TABLA XXIV

VALORES DE INMUNOGLOBINAS

	Ig. G.	Ig. M.	Ig. A.
n	49	49	49
$\bar{x} \pm SE$	911 \pm 44,5	172 \pm 11,3	133 \pm 11,1

TABLA XXV

ESTUDIO COMPARATIVO DE LOS VALORES DE INMUNOGLOBULINAS SEGUN LA RESPUESTA DE MANTOUX

A) Ig. G

	BCG AL NACER		NO BCG
	MANTOUX (+)	MANTOUX (-)	MANTOUX (-)
n	10	24	15
$\bar{x} \pm SE$	742 \pm 93	944 \pm 53	970 \pm 64
v. t.		1,75	2,05
T _v 95%		2,05	2,06

TABLA XXVI

B) Ig.M

	BCG AL NACER		NO BCG
	MANTOUX (+)	MANTOUX (-)	MANTOUX (-)
n	10	24	15
$\bar{x} \pm SE$	139 \pm 18	185,4 \pm 10	174 \pm 28
v.t.		2,16	0,87
T _v 95%		2,05	2,06

TABLA XXVII

C) Ig. A

	BCG AL NACER		NO BCG
	MANTOUX (+)	MANTOUX (-)	MANTOUX (-)
n	10	24	15
$\bar{x} \pm SE$	80 ± 10	$135,8 \pm 10$	164 ± 23
v. t.		2,40	2,29
$T_{V95\%}$		2,05	2,06

- 122 -

IV.- C O M E N T A R I O S

ESTUDIO DE LA PRUEBA TUBERCULINICA EN NUESTRO MEDIO;
PREVALENCIA DE LA ENFERMEDAD EN LA INFANCIA E INFLUENCIA
DE LA VACUNACION BCG.

Los resultados que hemos obtenido aplicando la prueba tuberculínica a una población infantil, sin clínica ni ambiente sospechoso de tuberculosis, y sin ninguna enfermedad ni tratamiento que pudieran interferirla, nos han conducido a unos hallazgos que comentamos a continuación.

En el grupo de 248 niños no vacunados con BCG, - cuando considerábamos como resultado positivo de la prueba tuberculínica una pápula de diámetro superior a 5 mm., la curva de positividades en las diferentes edades se inicia - después del primer año de vida, no encontrando ningún caso positivo antes de esta edad. Las positividades aumentan a - partir del año alcanzando a las edades de 6 a 8 años una incidencia del 8%, esta frecuencia sigue incrementándose, para alcanzar un máximo de 28% a los 10 años.

Estos hechos nos hacen pensar que la infección tuberculosa se adquiere en nuestro medio, probablemente, a eda-

des intermedias entre las correspondientes a países sanitariamente deprimidos y a la de países avanzados. La OMS - afirma que en regiones sanitariamente poco desarrollados - la incidencia tuberculosa es muy frecuente durante los primeros meses de la vida, mientras que WAALERH (219), STYBLO (205) refieren que en países avanzados como Holanda, Noruega y Finlandia, la mayor incidencia de infección tuberculosa se produce en edades de 20-25 años.

Así pues, desde el punto de vista de la primoinfección, podemos considerar que el ambiente en que hemos realizado nuestro trabajo, está en un nivel medio, sanitariamente hablando.

Al estudiar la respuesta tuberculínica en niños vacunados con BCG al nacimiento, llama la atención, en primer lugar, que la mayor frecuencia de positividad indudables (pápula superior a 9mm.) ocurre durante el primero y segundo años de la vida, para ir disminuyendo progresivamente hasta la edad de 6-8 años, en que vuelven a aumentar de nuevo estas positividadades.

La elevada frecuencia de positividadades tuberculínicas durante los primeros años de la vida, con carácter decreciente desde el primer año, creemos que debe interpretarse como una influencia directa de la vacunación BCG realizada al nacimiento. ¿Cómo explicar el nuevo ascenso de las posi-

tividades a partir de los 6-8 años? Probablemente porque es a partir de ese momento cuando el niño que había sido vacunado al nacimiento, va a comenzar a infectarse a partir de focos externos. Veremos cómo este razonamiento encuentra nuevas bases de apoyo más adelante, cuando comparemos las curvas de positividades en vacunados y no vacunados.

Otro hecho de interés que encontramos al estudiar la positividad de la prueba tuberculínica en niños vacunados con BCG al nacimiento, es que la mayor frecuencia de positividades, que como ya hemos visto ocurre durante los primeros años de la vida, no supera el 33%, lo cual nos hace suponer que el efecto máximo de la vacunación se hace notar en apenas algo más de un tercio de los niños vacunados. Es cierto que la prueba tuberculínica mide la alergia a la proteína del bacilo tuberculoso, y es probable que la alergia no traduzca exactamente la situación de defensa del organismo, pero en este momento es la única posibilidad con que contamos para valorarla.

Así las cosas, podemos decir con MARCH (144) que la inmunidad que confiere la BCG es difícil de valorar, y por tanto cuestionable, en casi dos terceras partes de los niños vacunados. Sin embargo, no podemos olvidar los trabajos de DAHLSTROM (59) que en estudios clínicos demostraron que los niños vacunados al nacimiento con BCG sufrían menos evo

luciones graves de la primoinfección tuberculosa (meningitis tuberculosa, granulias...). En la Fundación JIMENEZ DIAZ de Madrid (162) de 64 niños afectados de enfermedad tuberculosa (tuberculosis primaria, miliar o meníngea), diez habían sido vacunados y cincuenta y cuatro no habían recibido vacuna. En el Hospital Clínico de San CARLOS de Madrid (162) de 34 ca - sos de enfermedad tuberculosa, 5 habían sido vacunados al na - cer (uno de dos años y los otros cuatro más de 5 años); de los enfermos con meningitis tuberculosa (14 casos), sólo uno había sido vacunado y tenía ya ocho años.

Hemos querido, partiendo del grado de positividades de las pruebas tuberculínicas realizadas, y siguiendo un camino inverso al expuesto más arriba, relacionar estas pruebas con la vacunación BCG o con primoinfección tuberculosa. Hemos ob servado que pruebas consideradas dudosamente positivas son - frecuentes en niños vacunados con BCG al nacimiento durante los seis primeros años de la vida, mientras que apenas se en encuentran durante el mismo periodo etario en niños no vacuna - dos. A partir de los seis años, la frecuencia de presenta - ción de este tipo de respuesta es muy similar en vacunados y no vacunados, y desde luego claramente inferior a la que pre sentaron durante los seis primeros años los niños vacunados.

La interpretación de este fenómeno parece conducirnos hacia el hecho de que las respuestas dudosas en niños vacuna - dos se deben, en la mayoría de los casos, a efecto de la va -

cunación BCG, y sólo cuando aparecen en niños no vacunados, o después de los 6-7 años de vida en los vacunados, podía - mos pensar en la infección tuberculosa.

Precisamente este hecho demuestra la interferencia - que ejerce la BCG en el momento de interpretar una prueba - tuberculínica, sobre todo en casos de respuesta poco impor- tante. Esta interferencia ha sido denunciada como uno de - los inconvenientes de la vacunación sistemática con BCG por diversos autores, como SUTHERLAND (212), LOTTE, WASZ, POI - SSON (132).

Ante esta situación cabe reflexionar si merece la pe- na continuar utilizando una vacuna que no parece proteger - a la totalidad de quienes la reciben, y en cambio dificulta la valoración de la prueba diagnóstica más fiable, y sobre la que se basa el más importante aspecto de la lucha contra la tuberculosis. No olvidemos que el diagnóstico de la pri- moinfección, la quimioprofilaxis y el tratamiento de la - primoinfección son, en este momento, las armas más eficaces de que dispone la Sanidad en países de un nivel medio alto para atajar la infección tuberculosa (AMERICAN THORACIC SO- CIETY (9,11), STYBLO (207)).

Cuando estudiamos las respuestas positivas (pápula su- perior a 9 mm.) en los dos grupos de niños, vacunados y no

vacunados, en el primero encontramos el mayor porcentaje de estas respuestas, que además se sitúa en edades muy precoces (33% del 1° al 2° año de vida), mientras que los niños no vacunados no presentan este tipo de positividad mas que a partir del 2° año, y en una frecuencia escasa. A partir del 2° año de vida desciende el número de positivos en el grupo vacunado y aumenta en el no vacunado, de modo que a partir del 6° al 8° año se igualan las frecuencias en ambos grupos. Puede interpretarse este hecho como consecuencia de que el efecto de la BCG para producir respuesta tuberculínica francamente positiva tiene lugar durante los seis primeros años de vida.

De nuevo nos encontramos con el tan controvertido problema de la interferencia de la vacunación precoz con los resultados de la prueba tuberculínica, interferencia que como vemos puede manifestarse dando lugar tanto a respuesta dudosa como positiva.

Ahora bien, dentro de las respuestas positivas cabe preguntarse si las que tienen carácter hiperérgico, es decir manifestadas con pápula superior a 14 mm pueden estar producidas por la vacunación; MACLEAN (138), COMSTOCK (55), FORCOLOW (90) sugieren que no. En nuestro estudio, cuando cuantificamos las respuestas hiperérgicas sobre el conjunto de respuestas positivas, podemos observar que en el grupo de niños vacunados al nacimiento no aparece ninguna respues

ta hiperérgica durante los dos primeros años de vida, y que este mismo hecho sucede en el grupo de niños no vacunados. A partir del tercer y cuarto años, los niños no vacunados - presentan un ascenso abrupto en el número de positividades hiperérgicas, que no ocurre de ningún modo en los niños vacunados; sólo a partir de los diez a doce años la frecuencia de respuestas hiperérgicas no presenta diferencias estadísticamente significativas entre los dos grupos. Estos resultados confirman la opinión de los autores antes citados respecto al hecho de que la respuesta hiperérgica debe relacionarse, en principio, más con una infección probablemente reciente, que con el efecto de la vacunación BCG.

Además, de los resultados que acabamos de comentar, puede desprenderse una consecuencia de interés, y es que durante los 8 a 10 primeros años de la vida los niños vacunados al nacimiento presentan pocas respuestas hiperérgicas, lo que nos lleva a pensar que efectivamente sí están protegidos durante esos años por la vacuna, ya que, como hemos dicho, en los niños no vacunados encontramos positividades hiperérgicas en no desdeñable frecuencia en ese período.

Desde luego, que nos estamos moviendo en el terreno de las conjeturas, y que quizás estemos autorizados apensar que la respuesta a la PPD no demuestra plenamente el estado defensivo del organismo.

A pesar de todo, no podemos dejar de destacar la importancia de la práctica de la prueba tuberculínica, como ya propugnaron EDWARDS (68,69, 70), FURCOLOW (90), KENDIG (114, 115) naturalmente realizada de forma periódica, anualmente a partir del primer año de vida.

VACUNACION BCG EN EL RECIEN NACIDO:

MOMENTO DE APARICION Y FRECUENCIA DE LA ALERGIA TUBERCULINICA.

Las pruebas tuberculínicas que practicamos sistemáticamente en los niños que asistían a la consulta del departamento de Pediatría del Hospital Clínico de San Carlos, demostraban que los niños vacunados con BCG al nacimiento presentaban, ya durante el primer año de vida y en gran número de casos, respuestas negativas que llegaban a un porcentaje de 63%. Este hecho había sido también estudiado por ALCAIDE MEJIAS (6), ALTET GOMEZ (7), MARCH AYUELA (144).

A la vista de este hallazgo decidimos estudiar, en primer lugar, el momento en que se produce el viraje tuberculínico en los recién nacidos vacunados, y en segundo lugar, la frecuencia total de positividades a la tuberculina tras la vacunación.

Los recién nacidos estudiados fueron vacunados según la técnica habitual, utilizando la BCG que emplea la Sanidad española en campañas a nivel de grandes masas de población, y realizando esta vacunación los técnicos sanitarios.

tarios que habitualmente la llevan a cabo.

La práctica de la vacunación que nosotros controlamos fue, pues, la habitual de la campaña de vacunación en nuestro país, y no estuvo artefactada por nosotros de ninguna forma.

Pudimos observar en estas circunstancias que la lesión local producida por la vacunación fue bastante frecuente (hasta un 84%), aunque poco importante. Observamos también que el viraje tuberculínico se retrasó en los recién nacidos, con respecto al tiempo de viraje habitual en los niños mayores, dado que en los primeros un 29% viró entre el quinto y sexto mes y sólo un 24% lo hizo entre el segundo y tercer mes.

Junto a este retraso en el viraje tuberculínico, llama la atención que el número total de respuestas tuberculínicas superior a los 5 mms. de induración ascendió a un 53%, mientras que un 47% de los niños presentaron prueba tuberculínica negativa al sexto mes de vida.

Desde luego, el período neonatal, con la inmadurez que comporta desde el punto de vista inmunológico, no es, en principio, el momento más idóneo para obtener una

buena respuesta inmune ante muchos antígenos, entre ellos seguramente los vacunales.

Es cierto que el número de niños que estudiamos no fue elevado (en parte debido a la dificultad de los controles sucesivos) y por tanto resulta difícil extraer conclusiones con validez general, aunque estos datos no discrepan desde luego de muchas observaciones de la literatura, que encuentran resultados tan ampliamente variables como el de viraje tuberculínico que oscila desde un 0 a un 80% (164,165). Es efectivamente tan grande la disparidad de resultados, que la OMS no se atreve a definirse en este sentido y aconseja seguir realizando estudios en niños (167).

Debemos insistir en el hecho de que la alergia tuberculínica no sabemos con certeza si traduce el estado defensivo del organismo, y sobre todo en los casos de vacunación BCG previa, en donde cuando utilizamos antígeno PPD desconocemos hasta qué punto este antígeno es específico del vacunal.

De todos modos, en estos momentos no disponemos de un procedimiento más fiable que la prueba tuberculínica para detectar el estado de "protección". En aque-

llos niños en que estuviera indicado lograr una protección precoz, por las razones que fueran, es importante controlar el estado defensivo logrado a partir de la vacunación neonatal con BCG. Para ello creemos que es importante practicar una prueba tuberculínica de control, incluso pensando en la posibilidad de que fuera necesaria una segunda vacunación.

La comprobación de la especificidad de la prueba tuberculínica para demostrar la protección derivada de la vacunación BCG, ha sido una de las causas que nos movió a realizar la tercera parte de la tesis, comparando la respuesta tuberculínica "in vivo" con los tests de transformación linfoblástica, utilizando como antígenos PPD y BCG, - que comentaremos más adelante.

Por otra parte no podemos ser dogmáticos en este sentido, ya que algunos autores como SUTHERLAND (212) - afirman que aún en situación de prueba tuberculínica negativa en niños vacunados, la vacuna sí protegería de infección ulterior durante un cierto tiempo.

CORRELACION ENTRE RESPUESTA "IN VIVO" A PPD, E "IN VITRO"
A PPD Y BCG EN NIÑOS VACUNADOS Y NO VACUNADOS CON BCG AL
NACER.

Repetidamente hemos venido refiriéndonos a -
la disparidad que puede existir entre los resultados de -
la prueba tuberculínica y el estado defensivo del organism
mo frente a la infección tuberculosa. Por una parte cabe
pensar que el mecanismo alérgico que evidencia la prueba
tuberculínica no tiene por qué traducir "toda" la respuesta
ta inmune, pero además, y como ya hemos dicho, puede pen-
sarse, sobre todo en el caso de niños vacunados con BCG,
que no estamos empleando el antígeno específico.

Tratando de valorar estos extremos estudia -
mos, como ya expusimos en el capítulo correspondiente, un
conjunto de niños, vacunados y no vacunados, en los que -
practicamos la prueba tuberculínica y tratamos de correlacion
cionar este tipo de respuesta "in vivo" con una prueba -
"in vitro" ante antígenos tuberculosos BCG y PPD. Además,
en estos niños valoramos los niveles de inmunoglobulinas
y complemento, tratando de despistar alguna posible anoma

lía del sistema inmunitario.

Hemos podido observar que en cultivos "in vitro" de linfocitos procedentes de niños tuberculin positivos existe una potenciación en la transformación linfoblástica cuando se adiciona PPD o BCG.

Además hemos podido observar que el estímulo con BCG provoca una respuesta "in vitro" ligeramente superior al estímulo con PPD. Bien es cierto que por la complejidad de la técnica no hemos podido estudiar un gran número de casos, de forma que aunque resulta cuestionable la significación estadística, sí podemos afirmar razonablemente que existe una tendencia que parece confirmar aquel hallazgo.

La idea, por otra parte lógica, de que es más específico el antígeno de la BCG que el de la PPD en individuos vacunados, parece encontrar nuevos apoyos ante estos resultados.

De todos modos este complejo método de laboratorio no puede ser practicado de forma sistemática para llegar al diagnóstico de la infección tuberculosa. Nosotros lo hemos utilizado como método de investigación para tratar de comprobar la hipótesis formulada sobre el hecho de si el antígeno PPD es tan específico como el propio antígeno BCG para detec-

tar el estado inmunitario de los niños vacunados.

Un último hecho cabría destacar, y es que un grupo de diez niños con Mantoux positivo presenta una disminución de las Inmunoglobulinas IgG, IgA e IgM, comparándolo con 39 niños Mantoux negativo. Ello constituye un ha-llazgo no esperado y de interpretación difícil.

- 138 -

V.- CONCLUSIONES

- 1.- En los primeros meses de vida los niños vacunados con -- BCG al nacimiento presentaron reacción inflamatoria en la zona de la vacuna en el 84% de los casos de nuestra muestra, y no se produjeron adenopatías ni otras mani--festaciones de becegeftis en ninguno de ellos.
- 2.- En el grupo de niños vacunados al nacimiento que presen--taron viraje tuberculínico, éste se produjo entre el 5° y 6°mes de vida en el 35% de los casos.
- 3.- Los niños vacunados al nacer presentaban una frecuencia de positividades a la prueba tuberculínica no superior en ningún momento de nuestro estudio al 53%. Ahora bien, la respuesta tuberculínica es la expresión de un proce--so alérgico y puede que no traduzca exactamente la si--tuación defensiva del organismo. Por todo lo anterior, la inmunidad que confiere la BCG es difícil de valorar, y por lo menos cuestionable en un gran número de los ni--ños vacunados.
- 4.- En cualquier caso, no encontramos relación entre la ele--vada frecuencia de reacciones inflamatorias locales con--secutivas a la vacunación con BCG y el número de casos con positividad tuberculínica. Cabe pensar, por tanto,

que la reaccion local tras la vacunación no garantiza la conversión tuberculínica.

- 5.- Para el diagnóstico de la infección tuberculosa la interpretación de la prueba tuberculínica puede verse dificultada por la vacunación previa con BCG.
- 6.- Los niños no vacunados tienen muy pocas respuesta a la prueba tuberculínica consideradas como dudosas; en cambio, sí se producen con frecuencia en los vacunados al nacimiento. Esta diferencia entre vacunados y no vacunados se observa hasta la edad de 6 - 8 años.
- 7.- En niños vacunados al nacimiento existe un porcentaje relativamente alto de respuestas tuberculínicas positivas en los dos primeros años de vida. Por el contrario, esto ocurre mucho menos en niños no vacunados. La diferencia entre ambos grupos deja de ser significativa a partir de los 6 años de edad.
- 8.- Las respuestas hiperérgicas a la prueba tuberculínica son muy superiores en los niños no vacunados al nacimiento que en los vacunado; esta diferencia es significativa hasta la edad de 10 años.

- 9.- Las respuestas a la prueba tuberculínica de caracter dudoso o positivo, encontradas durante los 6 primeros años de la vida en niños vacunados al nacimiento, deben considerarse más como resultado de la vacunación que de infección tuberculosa. En no vacunados de cualquier edad, o vacunados al nacimiento, mayores de seis años, deberá hacernos pensar, naturalmente, en infección.
- 10.- La reacción hiperérgica de la prueba tuberculínica debe relacionarse, con infección tuberculosa probablemente reciente, a cualquier edad, esté el niño vacunado o no.
- 11.- Al realizarse pruebas de transformación linfoblástica para estudiar la especificidad del PPD en niños vacunados, observamos que en los cultivos de linfocitos procedentes de niños tuberculín positivos, existe una potenciación en su transformación blástica cuando se adiciona a los mismos PPD o BCG.
- 12.- El estímulo con BCG provoca una respuesta linfoblástica ligeramente superior al estímulo con PPD. Aunque resulta difícil de valorar la significación estadística de este hecho en nuestra muestra, podemos afirmar que

existe una tendencia que parece confirmar dicho hallazgo.

La idea, por otra parte lógica, de que es más específico el antígeno de la BCG que el PPD para individuos vacunados encuentra nuevos apoyos en estos resultados.

13.- Es posible que la no existencia de una especificidad antigénica total de la PPD en individuos vacunados, sea la causa de la falta de viraje tuberculínico en algunos de ellos.

14.- Hemos realizado nuestros estudios siguiendo las directrices actuales de la Organización Mundial de la Salud en el campo de la investigación sobre la tuberculosis. Efectivamente, comprobamos la dificultad de los mismos y la necesidad de proseguirlos en grandes masas de población y en diferentes situaciones sociosanitarias.

•
- 143 -

VI.- B I B L I O G R A F I A

1.- ABREU M.

"Early diagnosis and treatment in tuberculosis prophylaxis"

Chest 1.951; 19:249.

2.- AGADZI VK.

"BCG complications: an analysis of 36 cases"

Dev Biol Stand 1.978; 41:75.

3.- AL-ARIF LI, GOLDSTEIN RA , AFFRONTI LF , and JANICKI BW.

"HLA-BW 15 and tuberculosis in a North American black-population".

Am Rev Respir Dis 1.979; 120:1.275.

4.- ALCAIDE MEJIAS J , ALTET GOMEZ MN , BOGUE GENOVARD MA.

"Críticas a las vacunas BCG utilizadas en España"

An Esp de Pediatr 1.982; 16:95.

5.- ALCAIDE J y ALTET MN.

"Profilaxis actual de la tuberculosis"

Arch Pediatr 1.975; 25:149.

6.- ALCAIDE MEJIAS J, ALTET GOMEZ MN.

"Investigación epidemiológica de la tuberculosis en la población escolar de Santa Coloma de Gramanet (Barcelona), en Premios Ordesa 1981 a la investigación pediátrica.

Publ Ordesa Barcelona 1981; 15.

7.- ALTET MN , ALCAIDE J.

"Estudio epidemiológico de la tuberculosis en Barcelona y su área metropolitana".

Arch Pediat , 1973; 29:213.

8.-AMERICAN ACADEMY OF PEDIATRICS.

"The tuberculin test".

Pediatrics 1974; 54:650.

9.-AMERICAN THORACIC SOCIETY.

"Guidelines for the investigation and management of tuberculosis contacts".

Am Rev Respir Dis 1970; 114:459.

10.-AMERICAN THORACIC SOCIETY.

"What is PPD's".

Am Rev Respir Dis 1969; 99:460.

11.- AMERICAN THORACIC SOCIETY.

"The tuberculin skin test".

Am Rev Respir Dis 1971; 104:769.

12.- AMERICAN THORACIC ASSOCIATION.

"Preventive therapy of tuberculous infection".

Am Rev Respir Dis 1974; 110:371.

13.- AMERICAN THORACIC SOCIETY.

"The place of tuberculin testing in relation to live virus vaccines".

Am Rev Respir Dis 1970; 102:469.

14.- AMERICAN THORACIC SOCIETY/AMERICAN LUNT ASSOCIATION.

"Tuberculosis in the foreign born".

Am Rev Respir Dis 1977; 116:559.

15.- AMERICAN THORACIC SOCIETY.

"Preventive treatment in tuberculosis".

Am Rev Respir Dis 1965; 91:297.

16.- AMORE A.

"Test cutanei alla tubercolina nella pratica clinica".

Minerva Med 1981; 1613:15.

17.- ANDERSEN VM and GRABAU AA.

"Routine tuberculin testing in infants and young children".

Am J Dis Child 1966; 111:31.

18.- ANONYME.

"BCG vaccination in the newborn".

Br Med J 1978; 281:1445.

19.- ANONYME.

BCG in Britain".

Br Med J , 1978; 281:825.

20.- ANONYME.

"BCG: bad news from India."

Lancet 1980; 1:73.

21.- ASNES R. MAGBOOL S.

"Parent reading and reporting of children's tuberculin skin test results".

Chest 1975; 68:459.

22.- BADGER TL.

"Tuberculin tine test".

Am Rev Respir Dis 1961; 84:129.

- 23.- BACKMAN F , PIRILA V.
"Chamber test in tuberculin sensitivity"
Abstracts of XVI Congress of Pediatrics 1.981;
436: 21.
- 24.- BANNER A S.
"Tuberculosis. Clinical aspects and diagnosis"
Arch Inter Med 1.979; 139:1.387.
- 25.- BARCLAY, WR.
"The tuberculin test in 1.980"
JAMA 1.980; 244:1.134.
- 26.- BARNETT GD and STYBLO K.
"Aspects bacteriologiques et radiologiques de la tuberculose succedant a une infection primaire acquise durant ou --
après l'adolescence"
Bull Int Union Tuberc 1.977; 52:3.
- 27.- BAUM D.
"BCG in Britain"
Br Med J 1.980; 281:1.066.

28.- BJARVEIT K, WAALER H.

"Some evidence of the efficacy of mas BCG vaccination"

Bull Who 1.965; 33:289

29.- BLANCO RODRIGUEZ F.

"Situación actual de la epidemiología y profilaxis de la tuberculosis"

Arch Broncon 1.971; 8:497

30.- BLEIKER M A.

"Bilan II de l'étude cooperative internationale sur la -
répartition démographique de faible, moyenne et forte in-
tensité".

Bull Int Union Tuberc 1.969; 42:140

31.- BRINDE S.

"A trial to investigate reactions and reponses to BCG --
vaccines of different strenghts prepared from to Copenha-
gen"

Tubercle 1.975; 56:37

32.- BRITISH THORACIC AND TUBERCULOSIS ASSOCIATION

"Short course chemoterapy in pulmonary tuberculosis"

Lancet 1.976; 2:1.102

33.- BRITISH THORACIC ASSOCIATION.

"Effectiveness of BCG vaccination in great Britain in -
1.978"

Br J Dis Chest 1.980; 74:215.

34.- BRITISH THORACIC ASSOCIATION.

"A study of a standardised contact procedure in tubercu
losis"

Tubercle 1.978; 59:245.

35.- BRITISH THORACIC ASSOCIATION.

"Present effectiveness of BCG vaccination in England and
Wales"

Tubercle 1.975; 56:129.

36.- BRODY JA , OVERFIELD T , HAMMES LM.

"Depression of the tuberculin reaction by viral vaccines"

N Engl J Med 1.964; 271:1.294

37.- BROUET G. and ROUSSEL, G.

"Traitment de courte durée par l'association Isoniacide-
Rifampicina en tuberculose pulmonaire"

Rev Fr Mal Respir (suppl.) 1.977; 6:1.

38.- BRYAN CS.

"Unread tuberculin tests"

JAMA 1.980; 244:1.126.

39.- BULLA A.

"Informe sobre el primer seminario nacional de control -
de la tuberculosis. Kathmandu, Nepal".

Bol Union Int Tuberc 1.978; 53:185.

40.- CANETTI G , GAY PH. , LIRZIN M.

"Trends in the prevalence of primary resistances in pul-
monary tuberculosis in France from 1.962 to 1.970: a na-
tional survey"

Tubercle 1.972; 53:57.

41.- CARIÑENA J.

"Prospección tuberculínica en la provincia de Teruel"

Rev Esp Tub 1.974; 43:155

42.- CASADO DE FRIAS E.

"Tuberculosis" en lecciones de Pediatría.

Ed Adasa Madrid 1.979; 2:569.

43.- CATANZARO A , MELISH ME , MISKOFF DI.

"disseminated BCG infection"

J. Pediatr 1.981; 99:268

44.- CALWELL MG.

"Tuberculin testing"

Br Med J 1.979; 1:345

45.- CHAPARAS SD.

"Skin test antigens: an evaluation whose time has come"

Am Rev Respir Dis 1.978; 118:641

46.- CHAPARAS SD.

"Tuberculin skin test"

An Rev Respir Dis 1.975; 113:368

47.- CHIBA Y.

"Signification de la reactivation endogene. Observation pendant 30 ans des sujets ayant viré leur test tuberculinique"

Bull Int Union Tuberc 1.974; 49:347

48.- CHRISTIE PN, SUTHERLAND I.

"A national tuberculin survey in great Britain, 1.971-1.973"

Bull Un Int Tuberc 1.976; 51:185

49.- 'CHEONG-PARK-SOON.

"El factor tiempo en la detección de los casos bacilíferos de tuberculosis"

Bol Un Int Tuberc 1.979; 54:208

50.- CLAVER M, RUIZ A, CONTRERAS F.

"El problema de la tuberculosis estudiado a través de un servicio general de anatomía patológica"

Patología 1.971; 4:195

51.- COMSTOCK GW, EDWARDS LB, LIVESAY VT.

"Tuberculosis morbidity in the United States Navy: its distribution and decline"

Am Rev Respir Dis 1.974; 110:572

52.- COMSTOCK GW, EDWARDS PQ.

"The competing of tuberculosis and hepatitis for adult tuberculin reactors"

Am Rev Resp Dis 1.975; 111:573

53.- COMSTOCK GW.

"False tuberculin test results"

Chest (suppl) 1.975; 68:465

54.- COMSTOCK GW

"The place of tuberculin testing in a tuberculosis control program"

Forty-eight Annual Meeting of the national tuberculosis Association 1.952; 726-736.

55.- COMSTOCK GW , FURCOLOW ML , GREENBERG RA , GRZYBOMSKY S , MAC LEAN PA.

"The tuberculin skin test"

Am Rev Respir Dis 1.971; 104:769.

56.- COMSTOCK GW.

"A comparison in the United States of America of two tuberculins PPDs and PPDrt 23"

Bull Who 1.964; 31:161.

57.- COSEMANS J and LOVWAGIE C.

"Reactividad a la tuberculina a enfermos de tuberculosis con expectoración positiva"

Bol Un Int Tuberc 1.979; 54:65.

58.- CUBILLOS MARCOS JM.

"La reacción tuberculosa en el enfermo tuberculoso. Curvas de infección y morbilidad en la Universidad de Madrid"

Rev Esp Tuberc 1.974; 43:219

59.- DAHLSTROM G.

"The efficacy of BCG vaccination. A study on vaccinated
and tuberculin negative non-vaccinated conscripts"

Acta Tuberc Scand 1.951; Suppl 25

60.- DAHLSTROM G, SJOGREN I.

"Complications de la vaccination BCG"

Bull Int Union Tuberc 1.976; 53:265

61.- DASH LA, COMSTOCK GW, FLYNN JPG.

"Isoniazid preventive therapy. Retrospect and prospect"

Am Rev Respir Dis 1.980; 121:1.039

62.- DEPOORTER AM, VESTRETEN JM, COLSON H, JOOS K.

"Evaluación de la búsqueda de casos por radiofotografía
de masas"

Bol Un Int Tuberc 1.979; 54:155

63.- DINGLEY HB.

"Estimación de la prevalencia de la tuberculosis clínica
en el grupo de 0 a 5 años de edad"

Bol Un Int Tuberc 1.979; 54:164

64.- DONALSEN JC and ELLIOT RC.

A study of copositivity of three multipuncture techniques with intradermal PPD, tuberculin"

Am Rev Respir Dis 1.978; 118:843.

65.- DOSTER B , CARAS GJ , SNIDER DE.

"A continuing survey of primary resistance in tuberculosis 1.961 to 1.968"

Am Rev Respir Dis 1.976; 113:419.

66.- DREXHAGE HA , BLUMBERG, BME FLIER and BERG WB.

"Studies on the effect of Mycobacterial antibodies on skin-test reactivity to My. tuberculosis"

Br J Exp Pathol (London) 1.980; 61:186.

67.- DULL HB , HERING L , CALAFIORE D.

"Jet injector tuberculin skin testing: a comparative evaluation"

Am Rev Respir Dis 1.968; 97:38.

68.- EDWARDS PQ.

"Tuberculin testing of children"

Pediatrics 1.974; 54:628.

69.- EDWARDS PG.

"Tuberculin negative?"

N Eng J Med. 1.972; 286:373.

70.- EDWARDS PQ.

"Screening for tuberculosis"

Chest (Suppl) 1.975; 68:451.

71.- EDWARDS PQ , EDWARDS LB.

"Story of the tuberculin test"

Am Rev Respir Dis 1.960; 81:1.

72.- EDWARDS LB, CROSS RW , HOPWOOD M.

"Effect of duration of storage on the potency of filtrations of PPD antigens"

Tubercle 1.963; 44:153.

73.- ENGBAER HC , VERGMAN B y BUNCH-CHRISTENSEN K.

"Tuberculosis pulmonar debida a BCG en un empleado de un laboratorio"

Bol Un Int Tuberc. 1.977; 55:517.

74.- ESCOBAR-GUTIERREZ A.

"Características inmunológicas de la tuberculosis"

Allergol Immunopathol (Madr.) 1.977; 5:663.

75.- FARLANE MC , HAMID J.

"Cell-mediated immune response in Malnutrition"

Clin Exp Immunol. 1.973; 13:153.

76.- FEREBEE SH.

"Controlled chemoprophylaxis trials in tuberculosis. A -
general review"

Adv Tuberc Res 1.969; 17.

77.- FEREBEE SH , MOUNT FW.

"Tuberculosis morbidity in a controlled trial of the pro-
phylactic use of isoniazid among household contacts"

Am Rev Respir Dis 1.962; 85:490.

78.- FEREBEE SH , MOUNT FW.

"Evidence of booster effect in serial tuberculin testing"

Am Rev Respir Dis 1.963; 88:118.

79.- FERERES J.

"Estado actual de la vacunación con BCG". Primera parte.

Tribuna Med 1.980; 838:33.

80.- FERERES J.

"Estado actual de la vacunación con BCG". Tercera parte.

Tribuna Med 1.980; 840:29.

81.- FERERES J.

"Estado actual de las enfermedades infecciosas"

Tribuna Med 1.980; 877:34.

82.- FERERES J.

"Estado actual de la vacunación con BCG".Segunda Parte

Tribuna Med 1.980; 839:35.

83.- FERGUSON RG , SIMES AB.

"BCG vaccination of Indian infants in Saskatchewan"

Tubercle 1.949; 30:5.

84.- FERRER S , ROLDAN ML , PALOMEQUE A , CALVO M y PEDROLA D.

"Meningitis tuberculosa (experiencia de 21 años)."

Abstracts XVI Intern.Congress of Pediatrics 1.981; --
18:147.

85.- FINLANDIA AS.

"Criterios para la valoración de los aspectos sociales
del problema tuberculoso"

Rev Enf Torax 1.977; 26:357.

86.- FOX W ,

"Considérations generales sur le choix et maniemment des
régiments therapeutiques dans la tuberculose pulmonaire"
Bull Int Union Tuberc 1.972; 47:51.

87.- FOX W and MITCHISON DA.

"Short-course chemotherapy for pulmonary tuberculosis"
Am Rev Respir Dis 1.975; 111:845.

88.- FOX W , MIRCHISON, DA.

"Chemotherapy for pulmonary tuberculosis"
Am Rev Respir Dis 1.977; 115:717.

89.- FRANCO VICARIO R., MIGUEL DE LA VILLA F., HERNANDEZ MA
CIAS C. y cols.

"La tuberculosis pulmonar en la práctica ambulatoria de
la S.S. en Vizcaya"
Med Clin 1.979; 72:335.

90.- FURCOLOW M.L.

"Tuberculosis case finding by tuberculin testing a com--
plete population, with follow-up"
Chest (Suppl) 1.975; 68:443.

91.- FORCLOW ML , WATSON KA , CHARON T.

"A comparison of the tine and Mono-vacc tests with the -
intradermal tuberculin test"

Am Rev Respir Dis 1.968; 96:1.009.

92.- GARCIA BLANCO A.

"Tuberculosis pulmonar primaria"

Acta. Pediatr.Esp., 1.977; 34:217.

93.- GARCIA MERIDA M , MIGUELEZ LAGO C , ARGOS RODRIGUEZ

D y cols.

"Linfadenopatía regional consecuencia de vacunación BCG"

An Esp Pediatr 1.979; 12:597.

94.- GARRIDO RODRIGUEZ J.

"La reacción tuberculínica en los vacunados con BCG"

Rev Esp Tuberc 1.974; 43:209.

95.- GEVUS V.

"The yield from mass tuberculin testing of unvaccinated
children and adolescents"

Bull UnInt Tuberc 1.975; 50:82.

96.- GONZALEZ ANIORTE S , MUÑOZ DUQUE J.C.

"Investigación tuberculínica en vacunados con BCG, com
paración de los resultados obtenidos en grupos no vacu
nados"

Rev Enf Torax 1.977; 101:43.

97.- GOOD RC , SELIN MJ.

"Efectos de la estabilización con Tween 80 sobre la --
sensibilidad y la especificidad de derivados proteícos
purificados micobacterianos"

Bol Un Int Tuberc 1.979; 54:174.

98.- GUNNELS JJ , BATES JM , SWINDOLL H.

"Infectivity of sputum-positive tuberculous. Patients
on chemotherapy"

Am Rev Respir Dis 1.974; 109:323.

99.- GUERRA SANZ FJ.

"Tratamiento de la tuberculosis pulmonar. La nueva imá
gen de esta enfermedad"

Inform Terap.de la S.S. 1.978; 2:177.

100.- GUERRA SANZ FJ.

"Tratamientos cortos en tuberculosis pulmonar"

Arch Broncon 1.978; 14:105.

101.- GUERRA SANZ PJ., REY DURAN.

"Criterio y normas generales sobre quimioterapia anti-tuberculosa. Papel del hospital en el tratamiento del enfermo tuberculoso"

Arch Broncon 1.975; 11:91.

102.- GYSELEN A., VERBIST L., SIMONPOUTHIER F AT ALS.

"La rifampicina dans le traitement d'attaque de la tuberculose pulmonaire"

Rev Tuberc Pneum 1.969; 33:133.

103.- HARLAND PS.

"Tuberculin reaction in malnourished children"

Lancet 1.965; 11:719.

104.- HALLBERG A.

"PPD testing as a diagnostic aid in non-tuberculous - Mycobacteriosis"

Acta paediatr Scand 1.980; 69:511

105.- HART PA , SUTHERLAND I.

BCG and vole bacillus vaccines in the prevention of - tuberculosis in adolescence and early adult life"

Br Med J 1.977; 2:293.

106.- HORWITZ O , WILBERK E , ERICKSON PA.

"Epidemiological basis of tuberculosis eradication: longitudinal studies on the risk of tuberculosis in the general population of a low prevalence area"

Bull Who 1.969; 41:95.

107.- HSU KMK.

"Further studies of heaf testing"

Am Rev Respir Dis 1.961; 84:129.

108.- HYDE L.

"Clinical significance of tuberculin skin test"

Am Rev Respir Dis 1.976; 105:453.

109.- INSELMAN LS , MARAGHY NB y EVANS ME.

"Aparente resurgimiento de la tuberculosis en niños -- que habitan en ciudades"

Pediatrics (Ed Esp) 1.981; 12:355.

110.- JOHNSTON RF , WILDRICK KH.

"The impact of chemotherapy on the care of patients -- with tuberculosis"

Am Rev Respir Dis 1.974; 109:636.

111.- KARAM BECHARA J , ESCORCHA RAMBAL MR.

"Primary pulmonary tuberculosis in children under 2 --
years of age"

Bol Med Hosp Infant MEX 1.978; 35:115.

112.- KHAN IM.

"Un enfoque práctico del problema de la tuberculosis -
en Bahrain"

Bol Un Int Tuberc 1.979; 54:152.

113.- KEARNS TJ and RUSSO PK.

"The control and eradication of tuberculosis, a summary report"

N Eng J Med 1.974; 14:812.

114.- KENDIG EL JR.

"Tuberculin testing in the pediatric office and clinic"

Pediatrics 1.979; 64:965.

115.- KENDIG EL Jr.

"Tuberculosis among children in the united states: ---
1.978"

Pediatrics 1.978; 62:269.

- 116.- KENT DC , SCHAWARTZ R.
"Active pulmonary tuberculosis with negative tuberculin skin reactions"
Am Rev Respir Dis 1.967; 95:411.
- 117.- KNOPS J , UYDEBROUCK M , STUYVEN CH et ALS.
"Factibilidad del test tuberculínico de masas en la población general"
Bol Un Int Tuberc . 1.979; 54:154.
- 118.- KOPANOFF DE , SNIDER DE , CARAS GJ.
"Isoniacid-related hepatitis"
Am Rev respir Dis 1.978; 117:991.
- 119.- KRAUT JR , CHRISTOFFEL KK , BERKELHAMER JC y cols
"Valoración del despistaje de la tuberculosis con la prueba tuberculínica en una clínica pediátrica urbana"
Pediatrics (Ed Esp) 1.979; 8:395.
- 120.- KRUGMAN S , WARD R , KATZ S.
"Tuberculosis" en enfermedades infecciosas
Interamericana 5ª Ed Mexico 1.979; 356.
- 121.- KRUGMAN S , WARD R , KATZ S.

"Vacunación con BCG" en enfermedades infecciosas.
Interamericana 3ªEd Mexico 1.979; 443.

122.- LAMOTTE M.

"Estadística biológica"

Toray-Masson 5ªed.Barcelona 1.976.

123.- LANDI S , HELD HR , HAUSCHILD AHW.

"Adsorption of tuberculin PPD to glass and plastic surfaces"

Bull Who 1.966; 35:593.

124.-LANDI S. HELD HR.

"Effect of light on tuberculin purified protein derivative solutions".

Am Rev Respir Dis 1.975; 111:52.

125.- LANDI S , HELD HR, TSENG MC.

"Disparity of potency between stabilized and nonstabilized dilute tuberculin solutions"

Am Rev Respir Dis 1.971; 104:385.

126.- LANDI S et Al.

"Stability of dilute solutions of tuberculin purified --

protein derivatives"

Tubercle 1.978; 59:121.

127.- LAPORTA GIRON J y COLS.

"La tuberculosis humana en el medio rural"

Rev Enf Torax 1.977; 26:195.

128.- LEHMAN HG , HENNESSEN W , ENGELHART H, FREUDENS---
TEIN

"Investigation carried out to ascertain the dose-effect
relationship of a BCG vaccine, strain 1331 Copenhagen,
in neonates and young infants." (author's transl.)

Zentralbl bakteriol 1.978; 166:250.

129.- LEROY H.

"Clinical significance of the tuberculin skin test"

Am Rev Respir Dis 1.973; 105:453.

130.- LOPEZ-AREAL L.

"La tuberculosis hoy en Vizcaya"

Rev Enf Torax 1.976; 25:155.

131.- LOTTE A , PERDRIZET S and HATTON F.

"Epidémiologie de la tuberculose et défaillances de la

lutte antituberculeuse chez l'enfant"

Bull Who 1.971 (Suppl 44)

132.- LOTTE A, WASZ O, POISSON N y DUMINTRESCU D.

"Complicaciones in ducidas por la vacunación BCG; un es
tudio retrospectivo"

Bol Un Int Tuberc 1.978; 53:114

133.- LUNN JA and JOHNSON AJ.

"Comparison of the tine and Mantoux tuberculin test"

Br Med J 1.978; 1:1.451

134.- LUNN JA, JOHNSON AJ, FRY JS.

"Comparison of multiple puncture liquid tuberculin ---
test with Mantoux test"

Lancet 1.981; 28:695

135.- LLOYD A.

"Tuberculin test in children with malnutrition"

BR Med J 1.968; 111:529

136.- MACDONALD-SMITH KA.

"BCG in Britain"

Br Med J 1.980; 281:1.286

137.- MAC GA.

"BCG: bad news from India"

Lancet 1.980; 2:318.

138.- MACLEAN R.A.

"Tuberculin testing antigen and techniques"

Chest (Suppl) 1.975; 68:455.

139.- MAGBOOL S., ASNES RS and GREBIN B.

"Tine test compliance in a clinic setting"

Pediatrics 1.975; 55:388.

140.- MAGNUS K, EDWARDS LB.

"The effect of repeated tuberculin testing on post-vaccination allergy"

Lancet 1.955; 2:643.

141.- MANRESA FORMOSA G.

"Diagnóstico y tratamiento de la tuberculosis pulmonar"

Medicine 1.975; 10:914.

142.- MARCH P.

"La transmisión del bacilo tuberculoso en la población española. Paradójicos resultados de la Campaña de Erra-

dicación"

An Med Cir 1.974; 4:255.

143.- MARCH P.

"La repercusión de los modernos tratamientos médicos y quirúrgicos en el funcionamiento de los sanatorios y - dispensarios de la lucha antituberculosa"

Rev Enf Torax 1.953; 7:67.

144. MARCH P.

"Medio siglo de vacunación con BCG. Una revisión crítica"

Rev. Clín Esp 1.978; 151:469.

145.- MARCH P.

"Problemática actual de la tuberculosis. Una revisión epidemiológica"

Arch Broncon 1.980; 16:129.

146.- MARKS J , PALFREYMAN JM , YATES MD ,SCHAEFER WF.

"A differential tuberculin test for Mycobacterial infection in children"

Tubercle 1.977; 58:19.

147.- MARTIN ESCRIBANO P.

"Diagnóstico clínico. Importancia actual de la clínica
en el diagnóstico de la tuberculosis pulmonar"

Rev Enf Torax 1.978; 27:325

148.- MASTERS PL.

"Comparative Mantoux testing as a clinical tool. An --
evaluation"

Abstracts XVI Intern Congress of Pediatrics 1.981; 436:
22.

149.- MATILLA V.

"La endemia tuberculosa en la actualidad"

Arch Fac Med Madrid 1.977; 33:59

150.- MEUNIER J.

"A propos de l'injection involontaire a 14 jeunes gens,
de dose de BCG 759 dosis supérieure a la dose habituelle"

Rev Tuberc 1.950; 14:1.058

151.- MIRET CUADRAS P.

"La vacuna BCG"

Medicine 1.975; 12:1.128

152.- MOSSU L.

"Preocupación por los resultados de la BCG en Madras"

Tribuna Med 1.980; 838:29.

153.- MOSSU L.

"La OMS recomienda la vacunación con BCG"

Tribuna Med 1.981; 887:9.

154.- MURTAGH K.

"Unreability of the Mantoux test using 1 U. I. PPD. -
in excluding childhood tuberculosis in Papua New Guinea"

Arch Dis Child 1.980; 55:795.

155.-MURTAGH K.

"Efficacy of BCG"

Lancet 1.980; 23:423.

156.- MYERS JA , BEARMAN JE , DIXON HG.

"The natural history of tuberculosis in the human body:
V. prognosis among tuberculin-reactor children from ---
birth to 5 years of age"

Am Rev Respir Dis 1.963; 87:354.

- 157.- NARAIN R.
"Serial tuberculin testing"
Amer Rev Respir Dis 1.980; 121:193.
- 158.- NARAIN R.
"Interpretation of the repeat tuberculin test"
Tubercle 1.968; 49:98.
- 159.- NEUMANN G.
"Conferencia de Helsinki. Una encuesta de la región -
Europea. Modificación de los programas de control de -
la tuberculosis en los países europeos"
Bol Un Int Tuberc 1.978; 53:97.
- 160.- NEVEU PS , BUSCOT N , SOUTILLON JP.
"Dissociation between humoral cellular responses to --
PPD after BCG vaccination"
Int Arch Allergy Appl Immunol 1.980; 62:409.
- 161.- NOGALES A LLAVERO J , GARCIA-HERNANDEZ G y SEARA
G.
"Valoración del estado de sensibilidad tuberculínica -
en una población infantil"
Bol Cat Pediatría Madrid 1.979; 4:109.

162.- NOGALES A , BERNACER M. , CHICOTE J , FERRIZ I, GUE
RRA SANZ FJ , NAVARRO R. y ORTEGA A.
"Tuberculosis en la infancia"
Bol.Soc Pediatría Madrid. 1.980; 26:7.

163.- NYBOE J.
"The efficacy of the tuberculin test"
Bull Who 1.960; 22:5.

164.- O.M.S. COMITE DE EXPERTOS EN TUBERCULOSIS
"Vacunación contra la tuberculosis"
Serie de informes técnicos 1.980; 651.

165.- O.M.S. COMITE DE EXPERTOS EN TUBERCULOSIS
"Noveno Informe sobre Tuberculosis"
Serie de informes técnicos 1.974; 552.

166.- O.M.S. Y UNION INTERNACIONAL CONTRA LA TBC
"La tuberculosis sigue siendo un azote implacable"
Tribuna Med. 1.982; 939:8.

167.- O.M.S. COMITE DE EXPERTOS EN TUBERCULOSIS
"Políticas de vacunación con BCG"
Serie de informes técnicos 1.980; 652.

168.- PALMER CE , EDWARDS IB.

"Identifying the tuberculosis infected: the dual-test
technique"

JAMA 1.968; 205:167.

169.- PAPPAGIANIS D.

"Tuberculins and other mycobacterias"

Am Rev Respir Dis 1.977; 115:547.

170.- PARK CD.

"Controversia sobre el BCG"

Bull Un Int Tuberc 1.978; 53:3.

171.- PARK CD.

"Controversias sobre el BCG"

Bull Un Int Tuberc 1.978; 53:207.

172.- PIZARRO BABIANO F, RUIZ DE AGUIAR A., RIBERA CASADO -
JM.

"Estado actual de la tuberculosis. Tratamiento de la en-
fermedad activa"

Arch Fac Med Madrid 1.980; 38:217.

173.- PLATT S.

"Tuberculin testing"

Br Med J 1.979; 1:823.

174.- POPPE DE FIGUEIREDO F , ALVES BRITO A , LABORNE VA--
LLE JM , MARTIN TAVARES P y LINHARES FRANNIN P.

"Short duration chemotherapy for pulmonary tuberculosis
A pilot trial"

Bull Un Int Tuberc 1.974; 49:382.

175.- REA TH.

"Comparative tuberculin reactive"

JAMA 1.974; 229:1.165.

176.- REICHMAN LB.

"Toward eradication. A contemporary tuberculosis control
strategy"

Am Rev Respir Dis 1.978; 118:641.

177.- REICHMAN LB.

"Tuberculosis screening and chest X-ray films"

Chest (Suppl) 1.975; 68:448.

178.- REICHMAN LB , MAC DONALD RS.

"Practical management and control of tuberculosis"

Med Clin North Am 1.980; 61:1.185.

179.- RHOADES ER , BRYANT RE.

"The effect of injection technique upon the size of the
tuberculin reaction"

Am Rev Respir Dis 1.973; 107:1.089.

180.- ROBERTS

"Tuberculosis control by BCG vaccination"

Bull Int Union Tuberc 1.973; 48:68.

181.- ROITT IM.

"Inmunologia esencial"

Ed Jims Barcelona 3ª Edicion. 1.977.

182.- ROMEYN JA.

"Exogenos reinfeccion in tuberculosis"

Am Rev Respir Dis 1.970; 101:923.

183.- ROSENTHAL SR , LOEWINSOHN E. , GRAHAM ML.

"BCG vaccination against tuberculosis in Chicago. A --
twenty year stydy statistically analized"

Pediatrics 1.961; 28:622.

184.- ROUILLON ET AL.

"BCG vaccination and epidemiological situation a decision making approach to the use of BCG"

Avd Tuberc Res 1.976; 19:64.

185.- ROUILLON A PEDRIZET S and PARROT S.

"Transmission of the tubercle bacilli. The effects of chemotherapy"

Tubercle 1.976; 57:275.

186.- RUBEN FL y COLS.

"Analysis of community hospital employee tuberculosis screening program 31 months after its inception"

Am Rev Respir Dis 1.977; 115:1.

187.- RUFI G , PUJOL R.

"Tratamiento de la Tuberculosis pulmonar"

Medicine 1.975; 10:967.

188.- SALA GINABREDA JM.

"Tuberculosis" en enfermedades infecciosas en la infancia"

Ed Científico-Médica Barcelona 1.955; 2:767.

189.- SALOMON M ANGEL JM.

"Corticotropin induced changes in the tuberculin skin test"

Am Rev Respir Dis 1.961; 83:235

190.- SAMS CF.

"Experiencias in inmunization against tuberculosis with BCG vaccine in Japan"

Amer J Publ Hlth 1.954; 44:903

191.- SANGARE A.

"BCG vaccination of newborns"

Bull Int Union Tuberc 1.973; 48:39

192.- SEIX T, MARCH P.

"Estudio de la infección tuberculosa en Barcelona. Sus relaciones con el índice de mortalidad"

Rev Enf Torax 1.955; 13:3

193.- SEWEL EM. y COLS.

"The tuberculin test"

Pediatrics 1.974; 54:650

194.- SMITH DT, JOHNSTON WW.

"The problem of the "boost" effect in tuberculin skin"

Am Rev Respir Dis 1.972; 106:118

195.- SPRINGET VH.

"Some of the BCG and certain aspects involved in ---
them"

Am Rev Respir Dis 1.975; 116:888

196.- SPRINGETT VH.

"Intradermal tuberculin test"

Tubercle 1.979; 60:196

197.- STARR S, BERKOWICH S.

"Effects of measles, gammaglobulin modified measles, and
vaccine measles on the tuberculin test"

N Eng J Med 1.964; 270:386

198.- STEIGMAN AJ, and KENDIG EL JR.

"Frequency of tuberculin testing"

Pediatrics 1.975; 56:160

199.- STEINER P, RAO M, VICTORIA MS, ET AL.

"Persistently negative tuberculin reactions"

Am J Dis Child 1.980; 134:747

200.- STILWELL JA.

"The benefits and cost of the schools BCG vaccination
programme"

Br Med J 1.976; 1:1.002

- 201.- STYBLO K , MEIJER J and SUTHERLAND I.
"The transmission of tubercle bacilli. Its trend in a human population".
Bull Un Int Tuberc 1969; 42:5.
- 202.- STYBLO K.
"Epidemiología de la tuberculosis".
Bol Un Int Tuberc 1978; 53:145.
- 203.- STYBLO K.
"Avances recientes en la investigación epidemiológica de la tuberculosis".
Rev Enf Torax 1977; 26:179.
- 204.- STYBLO K , MEIJOR D. and SUTHERLAND I.
"La transmission du bacille tuberculeux, son évolution au sein d'une collectivité humaine".
Bull Who 1969; 41:137.
- 205.- STYBLO K and SUTHERLAND I.
"Indices épidémiologiques en voeu de la planification de la surveillance et de l'évaluation des programmes antituberculeux".
Bull Int Union Tuberc 1974; 49:74.

206.- STYBLO K , MEIJER J.

"Impact of BCG vaccination programme in children and young adults on the tuberculosis problem".

Tubercle 1976; 57:17.

207.- SUTHERLAND I and FAYER PM.

"The association of the risk of tuberculosis infection with age".

Bull Un. Int Tuberc. 1975; 50:70.

208.- SUTHERLAND I , LINDGREN I.

"The protective effect of BCG vaccination as indicated by autopsy studies".

Tubercle 1979; 60:225.

209.- SUTHERLAND I.

"Recent studies in the epidemiology of tuberculosis, based on the risk of being infected with tubercle bacilli."

Adv Tuberc Res 1976; 19:1.

210.- SUTHERLAND I , SPRINGETT V.H.

"Efficacy of BCG".

Lancet 1980; 1:489.

211.- SUTHERLAND I , SVANDOVA E et RADHAKRISMA S.

"Modèles basés sur des hypotheses alternatives par l'étude de l'apparition de la maladie tuberculeuse a la suite de l'infection par le bacille tubercu -
leux".

Bull Int Union Tuberc 1976; 51:179.

212.- TAO JG.

"BCG vaccination in the control of tuberculosis and the organisation of a national BCG vaccination pro-
gramm".

Bull Int Union Tuberc 1974; 49:154.

213.- TAYLOR WC ARONSON MD , DELBANCO TL.

"Should young adults with a positive tuberculin test take isoniazid?".

An Intern Med 1981; 94:808.

214.- TEN DAN HG , HITZE KL.

"Does BCG vaccination protect the newborn and young infants?".

Bull Who 1980; 58:37.

215.- THOMPSON NJ.

"The booster phenomenon in serial tuberculin testing".

Am Rev Respir Dis 1979; 119:587.

216.- THOMPSON NJ , GLASSROTH JL , SNIDER DE JR , FARER LS.

"The booster phenomenon in serial tuberculin testing".

Am Rev Respir Dis 1979; 119:587.

217.- TORRIANI R , ZIMMERMAN A , MORELL A.

Die BCG-Sepsis, eine Fatale komplitation der BCG -
Beimpfung.

Schweiz Med Wochenschr. 1979; 109:708.

218.- TRAVERS DB.

"BCG vaccination".

Lancet 1981; 2:1001.

219.- TSUYUGUCHI I , SHIRATSUCHI H , TERAUKA U and HIRANO
T.

"Increase in T cells Bearing IgG Fc Receptors in Peri-
pheral Blood of patients with tuberculosis by in vitro
stimulation with purified protein derivative".

Am Rev Respir Dis 1980; 121:951.

220.- UDANI PM.

- "BCG in the detection of tuberculous and protection of non-tuberculous children"
Abstracts XVI intern congress of pediatrics 1.981; 145:
ID15
- 221.- UNGTHAVORN P.
"Tuberculin reaction among infants and preschool thai children after BCG vaccination at birth"
Abstracts XVI intern congress of pediatrics 1.981; 146:
ID16.
- 222.- UNION INTERNACIONAL CONTRA LA TUBERCULOSIS
"XXIII conferencia sobre tuberculosis"
Rev Enf Torax 1.975; 96:293
- 223.- VAUGHAN VC, MCKAY R, NELSON WE.
"Tuberculosis en Tratado de pediatría"
Salvat 6° Ed Barcelona 1.971; 1:598
- 224.- VICARIO RF, MIGUEL DE LA VILLA F, HERNANDEZ MACIAS C.
y COLS.
"La tuberculosis pulmonar en la práctica ambulatoria de la Seguridad Social en Vizcaya"
Med Clin (Barc) 1.979; 72:335

225.- WAALER H.

"Riesgo de infección tuberculosa en Noruega"

Rev Enf Torax 1.977; 26:89

226.- WAZ-HOCKERT O, BACKMAN A, LOTTE A, et al.

"Osteitis caused by BCG a vaccination of newborn"

Bull Un Int Tuberc 1.979; 54:325

227.- WEINBERGER HL.

"Tuberculin testing in a pediatric out-patient clinic"

Pediatric 1.969; 75:111

228.- WIGLEY SC.

"Post-vaccination (BCG) conversion reactions in a tuberculosis-free community"

Bull Un Int Tuberc 1.974; 49:249

229.- WHO

"Seventeenth Report, Geneva"

WHO Monogr Ser 1.960; 195

230.- WHO

"Results of BCG vaccines in south India for tuberculosis prevention: first report"

Bull Who 1.979; 57:819

231.- WHO.

"Trial of BCG vaccines in south India for tuberculosis prevention: first report".

Bull Who 1979; 57:819.

232.- WHO.

"Tuberculosis surveillance in the European region".

Bull Who 1977; ICP/MBD 1003.

233.- WIJSMULLER G.

"Comparability and non comparability of the tuberculin tine and Mantoux tests".

Am Rev Respir Dis. 1964; 90:462.

234.- WILLIAM STEAD W.

"Tuberculin conversions. True or false?".

Am Rev Respir Dis. 1979; 119:171.

235.- WILLIAN A , OLSON PH , PRUITT W , DAYTON PG.

"Concentraciones plasmáticas de isoniácida en niños afectados de tuberculosis".

Pediatrics (ed Españ). 1981; 71:433.

236.- WILLIAM STEAD W.

"Goals and productivity of tuberculosis screening"
Chest 1975; 68:446.

237.- WINDORFER A.

"Gefährdung der kinder und jugendlichen durch die tuberculosis".

Deutsche Medizinische Wochenschrift. 1978; 50:103.

238.- WOODRUFF CE , CHAPMAN PT.

"Tuberculin sensitivity in elderly patients".

Am Rev Respir Dis 1971; 104:261.

239.- YEAGER HJ , LACY J , SMITH LS.

"Quantitative studies of mycobacterial populations in sputum and saliva".

Am Rev Respir Dis 1967; 95:998.

240.- ZAPATERO J.

"Tuberculina".

Rev Esp Tuberc 1974; 43:137.

241.- ZURITA GONZALEZ-VIDALTE C.

"Impacto de una campaña de erradicación sobre la epidemiología de la tuberculosis en España".

Rev Enf Torax 1977; 107:359.

